

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.



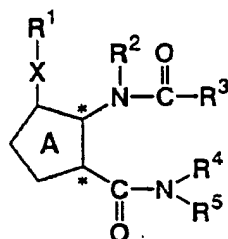
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 C07D 401/12, 401/14, 471/10, A61K 31/435, 31/445</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/67235</p> <p>(43) 国際公開日 1999年12月29日(29.12.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03288</p> <p>(22) 国際出願日 1999年6月18日(18.06.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/178885 1998年6月25日(25.06.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 岡崎一彦(OKAZAKI, Kazuhiko)(JP/JP) 〒662-0831 兵庫県西宮市丸橋町4番15号 住友製薬西宮寮416号 Hyogo, (JP) 植木靖之(Ueki, Yasuyuki)(JP/JP) 〒669-1544 兵庫県三田市武庫が丘5丁目1-J-406 Hyogo, (JP) 熊谷和夫(KUMAGAI, Kazuo)(JP/JP) 〒669-1321 兵庫県三田市けやき台3丁目53-6 Hyogo, (JP) 長嶺 純(NAGAMINE, Jun)(JP/JP) 〒561-0802 大阪府豊中市曽根東町2丁目10-3-343 Osaka, (JP)</p>		<p>関 等(SEKI, Hitoshi)(JP/JP) 〒659-0086 兵庫県芦屋市三条南町5丁目10-102 Hyogo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 中村敏夫(NAKAMURA, Toshio) 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: FIVE-MEMBERED RING COMPOUNDS</p> <p>(54)発明の名称 五員環化合物</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Five-membered ring compounds represented by general formula (I), useful as drugs such as growth hormone release accelerators, wherein A is an optionally substituted five-membered hydrocarbon ring or an optionally substituted five-membered heterocycle; the atoms marked by "*" are each independently an sp² carbon atom or a nitrogen atom; X is a single bond or a divalent chain group wherein the chain is constituted of 1 to 5 atoms; R¹ is hydrogen, optionally substituted aryl or an optionally substituted unsaturated heterocyclic group; R² is hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl or optionally substituted alkynyl; R³ is optionally substituted amino, optionally substituted aminoalkyl, an optionally substituted nitrogenous heterocyclic group or alkyl substituted with an optionally substituted nitrogenous heterocyclic group; R⁴ is a group represented by the general formula: Ar-R⁶-, or the like; R⁵ is hydrogen, lower alkyl or the like; Ar is optionally substituted phenyl or the like; and R⁶ is optionally substituted C₁-C₄ alkylene or the like.</p>		

(57)要約

1. 式:



で表される五員環化合物は医薬、例えば成長ホルモン放出亢進剤として有用である。

上記式中、

環Aは、置換されてもよい五員炭化水素環または置換されてもよい五員複素環を表す。

*の付いた原子はそれぞれ独立して sp^2 炭素原子または窒素原子を表す。

Xは、単結合、または鎖構成原子数が1～5の鎖状二価基を表す。

R^1 は、水素原子、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい不飽和複素環基を表す。

R^2 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基または置換されてもよいアルキニル基を表す。

R^3 は、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアミノアルキル基、置換されてもよい含窒素複素環基、または置換されてもよい含窒素複素環基で置換されたアルキル基を表す。

R^4 は式: $Ar-R^6$ で表される基などを表し、 R^5 は水素原子、低級アルキル基などを表す。

Arは置換されてもよいフェニル基などを表す。

R^6 は置換されてもよい炭素原子数1～4のアルキレンなどを表す。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明細書

五員環化合物

5 技術分野

本発明は、成長ホルモン放出亢進剤等として有用な五員環化合物に関する。

背景技術

10 個体の成長には種々の因子が関与するが、成長ホルモンの分泌過剰が巨人症や末端肥大症を起こし、成長ホルモン欠損症が小人症を呈することから、成長には成長ホルモンが最も重要な因子であることは明らかである。さらに成長ホルモンは身体の代謝過程において、蛋白質合成速度の上昇、炭水化物利用速度の減少、遊離脂肪酸の流通及び脂肪酸利用の増大等の基本的な効果を及ぼすことが知られている。

15 成長ホルモンを放出させる作用を有する様々な物質が知られており、アルギニン、L-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン（L-DOPA）、グルカゴン、バソプレッシン、低血糖症を誘導するインシュリンなどが挙げられる。さらに、睡眠及び運動のような活動にも成長ホルモンを放出させる作用があることが知られている。これらの物質や活動は、ソマトスタチンの分泌の減少や、既知の成長ホルモン放出因子（GRF）もしくは未知の内因性成長ホルモン放出因子の分泌の増大、のような種々の機序により視
20 床下部において作用して、下垂体から間接的に成長ホルモンを放出させる要因となることも知られている。

体内における成長ホルモンの濃度を上げる方法としては、外因的に成長ホルモンを投与する方法が知られている。成長ホルモンは、死体の下垂体からの抽出品または組換え品が使用されているが、これらは非常に高価であり、また下垂体からの抽出品は材料源
25 に関連した疾患が成長ホルモンの受容者に伝播するという危険を伴っていた。また、成長ホルモンは経口投与が困難であるため注射あるいは経鼻噴霧により投与されることが必要であった。

体内における成長ホルモンの濃度を上げる第二の方法としては、内因的にGRFもしくはその誘導体(Schoen W. R. ら “Growth hormone secretagogues” in Annual Reports in Medicinal Chemistry, Academic Press, Vol.28, Chapter 19, 1993)または成長ホルモ

5 ン産生・放出を刺激するペプチド(米国特許 4,411,890)を投与する方法が知られている。これらのペプチドは成長ホルモンと比較するとかなり小さいが、それでも様々なプロテアーゼによって分解されるために、これらは経口投与の際の生物学的利用率が低い。

英国特許 2,297,972 には成長ホルモン放出亢進剤として有用な非ペプチド性化合物が記載されている。本化合物は、さまざまな生理的環境において安定であり、かつ非経

10 口的、経鼻的、あるいは経口的な経路により投与可能であるが、臨床応用には至っていない。

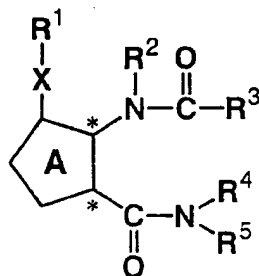
発明の開示

本発明者らは、種々の非ペプチド性化合物について検討した結果、五員環化合物またはその薬学上許容される塩が、医薬として適応可能な成長ホルモン放出亢進剤として有

15 用であることを見いだして、本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下の[1]から[10]に記載の発明に関する。

[1] 式1:



20 [式中、環Aは置換されてもよい五員炭化水素環または置換されてもよい五員複素環を表す。

*の付いた原子はそれぞれ独立して sp^2 炭素原子または窒素原子を表す。

Xは単結合、または鎖構成原子数が1～5の鎖状二価基を表す。

R^1 は水素原子、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい不飽和複素環基を表す。

R^2 は水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基または置換されてもよいアルキニル基を表す。

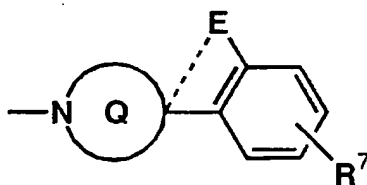
- 5 R^3 は置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアミノアルキル基、置換されてもよい含窒素複素環基、または置換されてもよい含窒素複素環基で置換されたアルキル基を表す。

R^4 および R^5 は、下記の(1)または(2)のとおりである。

- 10 (1) R^4 は式： $Ar-R^6-$ で表される基を表し、 R^5 は、水素原子または低級アルキル基を表す。

Ar は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいナフチル基、置換されてもよいテトラヒドロナフチル基、置換されてもよいインデニル基、置換されてもよいインダニル基または置換されてもよいベンゾ複素環基を表す。 R^6 は、置換されてもよい炭素原子数1～4のアルキレン、置換されてもよい炭素原子数2～4のアルケニレン、置換されてもよい炭素原子数2～4のアルキニレンまたは置換されてもよいシクロアルカンジイルを表す。

(2) R^4 および R^5 が一緒になって窒素原子と共に、式：

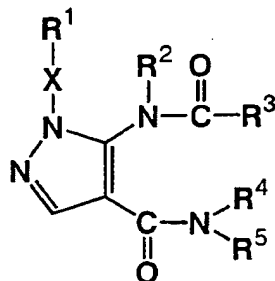


- 20 (環Qは飽和含窒素複素環を表す。Eはベンゼン環と結合する水素原子を表すか、または置換されてもよいエチレン、置換されてもよいビニレン、 $-CH_2N(R^8)-$ および $-N(R^8)CH_2-$ からなる群から選ばれる二価基を表し、当該二価基は環Q構成炭素原子と結合してスピロ環を形成する。 R^7 は水素原子または置換基を表す。 R^8 は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基または低級アルキルスルホニル基を表す。)で表される基を表す。]

- 25 で表される五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

〔2〕 環Aがシクロペンテン、シクロペンタジエン、ピラゾール、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピロリン、トリアゾールもしくはピラズリン、または置換されたこれらの環である〔1〕記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

5 〔3〕 式：



〔式中、X、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、前記と同義である。〕

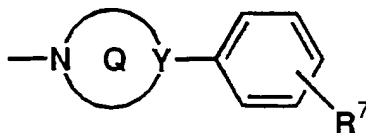
で表される〔1〕記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

10 〔4〕 Xが単結合、置換されてもよい炭素原子数2～4のアルキレン、置換されてもよい炭素原子数2～4のアルケニレン、置換されてもよい炭素原子数2～4のアルキニレン、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$ である〔1〕～〔3〕のいずれか記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

15 〔5〕 Xが置換されてもよいエチレンまたは置換されてもよいトリメチレンである〔4〕記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

〔6〕 R⁴およびR⁵が一緒になって窒素原子と共に表す基が、

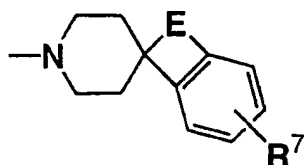
(1) 式：



20 (環QおよびR⁷は〔1〕における意義と同義である。但し、Yはメチン基又は窒素原子を表す。)

で表される基であるか、または

(2) 式:



(Eおよび R^7 は[1]における意義と同義である。但し、Eは二価基である。)

で表される基である[1]～[5]のいずれか記載の五員環化合物またはその薬学上許

5 容される塩。

[7] R^4 および R^5 が一緒になって窒素原子と共に表す基が、置換されてもよいスピロ(インダン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル基、置換されてもよい1,2-ジヒドロスピロ(3H-インドール-3,4'-ピペリジン)-1'-イル基、置換されてもよい4-フェニルピペラジーン-1-イル基、置換されてもよい4-フェニルピペリジン-1-イル基、置換されてもよい3-フェニルプロピル基、置換されてもよい1-ナフチルメチル基、置換されてもよい2-ナフチルメチル基、置換されてもよい2-(2,3-ジヒドロ-2-インドリル)エチル基、または置換されてもよい2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-キノリル)エチル基である[6]記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

15 [8] R^3 が置換されてもよい飽和含窒素複素環基または置換されてもよいアミノアルキル基である[1]～[7]のいずれか記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

[9] R^3 が置換されてもよい3-ピペリジルまたは置換されてもよい4-ピペリジルである[8]記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

20 [10] [1]～[9]のいずれか記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩を含有する医薬。

[11] 成長ホルモン放出亢進剤である[10]記載の医薬。

[12] [1]～[9]のいずれか記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩を投与することにより、成長ホルモン欠損によって生じる疾患を治療する方法。

環Aにおける「五員炭化水素環」および「五員複素環」は、前記のとおり、 sp^2 炭素原子または窒素原子を2つ連続して有している。そのような環としては、具体的には、シクロペンテン、シクロペンタジエン等の不飽和五員炭化水素環、ピラゾール、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピロリン、

5 トリアゾール、ピラズリン等の窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる複素原子を1～3個含有する不飽和五員複素環等が挙げられる。好ましい五員複素環としては、例えばピラゾールが挙げられる。

「鎖構成原子数が1～5の鎖状二価基」としては、例えば炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より選ばれる1～5個の原子で鎖が構成される鎖状二

10 価基が挙げられる。具体的には、置換されてもよい炭素原子数1～4のアルキレン、置換されてもよい炭素原子数2～4のアルケニレン、および置換されてもよい炭素原子数2～4のアルキニレン、並びに、これらの鎖状二価基の鎖中にアミド結合、チオアミド結合、スルホンアミド結合、エステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合、スルフィニル、スルホニル、ウレア結合、ウレタン結合、またはイミド結合等を含んだ鎖構成

15 原子数が4以下の鎖状二価基等が挙げられる。さらに、具体的には、炭素原子数1～4のアルキレン、炭素原子数2～4のアルケニレン、炭素原子数2～4のアルキニレン、
 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、
 $-CH_2-CS-$ 、 $-CS-CH_2-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CS-$ 、 $-CS-NH-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-SO_2-NH-$ 、 $-C$

20 H_2-O- 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-C$
 H_2- 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CO-$ 、 $-CH_2-CO-CH_2-$ 、
 $-CO-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CO-$ 、 $-CO-CH=CH-$ 、
 $-CH_2-CH_2-CS-$ 、 $-CH_2-CS-CH_2-$ 、 $-CS-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CS-$ 、
 $-CS-CH=CH-$ 、 $-CO-CH_2-CO-$ 、 $-CH_2-CO-N$

25 $H-$ 、 $-CH_2-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-CH_2-$ 、 $-NH-CO-CH_2-$ 、 $-CH_2-CS-NH-$ 、
 $-CH_2-NH-CS-$ 、 $-CS-NH-CH_2-$ 、 $-NH-CS-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-NH-$ 、
 $-CH_2-NH-SO_2-$ 、 $-SO_2-NH-C$

H_2- , $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}$
 H_2- , $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$
 $\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, 5
 $\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-$
 10 $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CS}$
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CS}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CS}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CS}-\text{CH}_2-$
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CS}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CS}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CS}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CS}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{C}$
 15 $\text{H}=\text{CH}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$
 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CS}-$, $-\text{CH}_2-$
 $-\text{CH}_2-\text{CS}-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CS}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CS}-\text{NH}-\text{CH}_2-$
 $-\text{NH}-\text{CS}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CS}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-$
 20 $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}$
 $\text{H}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}$
 $\text{O}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$
 $\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-$
 $\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-$,
 25 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CS}-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-\text{CS}-$, $-\text{CS}-\text{NH}-\text{CH}=\text{C}$
 $\text{H}-$, $-\text{NH}-\text{CS}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
 $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-$

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}$
 $\text{H}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{S}$
 O_2-CH_2- 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}$
 5 $\text{O}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-$
 SO_2- 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-$
 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$
 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2$
 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 等が挙
 10 げられる。

好ましい鎖状二価基の例としては、例えば、置換されてもよい炭素原子数2～4のア
 ルキレン、置換されてもよい炭素原子数2～4のアルケニレン、置換されてもよい炭素
 原子数2～4のアルキニレン、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$
 $\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}$
 15 $\text{H}-\text{CO}-$ 等が挙げられる。

特に好ましくは、置換されてもよいエチレンまたは置換されてもよいトリメチレン等
 が挙げられる。

炭素原子数1～4のアルキレン、炭素原子数2～4のアルケニレンおよび炭素原子数
 2～4のアルキニレンとしては、各々、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$
 20 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ などで表される炭素数1～4のアルキレン、
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}$
 H_2-CH_2- 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}$
 $\text{H}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ などで表される炭素数2～4のアルケニレン、並びに、 $-\text{C}\equiv$
 $\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2$
 25 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}$
 $\text{H}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-$ などで表される炭素数2～4のアルキニレンが挙
 げられる。

「複素環基」としては飽和複素環基および不飽和複素環基が挙げられる。

「飽和複素環基」としては、具体的にはピペリジル、ピペラジニル、モルホルル、ピロリジル、ピラゾリジル、テトラヒドロフリル等の1から3個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する単環もしくは二環の5～7員の飽和複素環基等が挙げられる。

「不飽和複素環基」としては、具体的にはピリジル、ピラジリル、インドリル、イソインドリル、イソチアゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、ピロリル、フリル、チエニル、キノリル、イソキノリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、ピラジニル、イソチアゾリル、トリアゾリル、イミダゾロン-1-イル、オキサジアゾリル、ベンズイミダゾール-2-イル、トリアゾリノン-イル、1H-テトラゾール-5-イル等の1から3個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する単環もしくは二環の5～7員の不飽和複素環基等が挙げられる。

「含窒素複素環基」としては、例えば1個の窒素原子を含有し、さらに1～2個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有してもよい単環もしくは二環の5～7員の複素環基が挙げられ、好ましくは、飽和含窒素複素環基が挙げられる。

「飽和含窒素複素環基」としては、例えば1個の窒素原子を含有し、さらに1～2個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有してもよい単環もしくは二環の飽和の5～7員の複素環基が挙げられる。好ましくは、1～3個の窒素原子を含有する単環もしくは二環の飽和複素環基が挙げられ、更に好ましくは、1個の窒素原子を含有する5～7員の単環の飽和複素環基が挙げられ、具体的には、ピペリジルが挙げられ、特に好ましくは、3-ピペリジルが挙げられる。

環Qで表される「飽和含窒素複素環」としては、例えば1個の窒素原子を含有し、さらに1～2個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有してもよい単環もしくは二環の飽和の5～7員の複素環が挙げられる。好ましくは、1～3個の窒素原子を含有する単環もしくは二環の飽和複素環が挙げられ、更に好ましくは、1～2個の窒素原子を含有する6員の単環の飽和複素環が挙げられ、具体的には、ピペリジン環、ピペ

ラジン環などが挙げられ、特に好ましくは、ピペリジン環が挙げられる。

「ベンゾ複素環基」とは、ベンゼン環と複素環とが縮環している縮合環から水素原子を除いてできる基をいい、そのような縮合環を構成する複素環としては、例えば単環の複素環が挙げられる。単環の複素環としては、1 から 3 個の窒素原子、酸素原子および
5 /または硫黄原子を含有する単環の 5 ～ 7 員の飽和複素環または不飽和複素環が挙げられる。好ましいベンゾ複素環基としては、2, 3 -ジヒドロインドリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノキサニル、テトラヒドロフ
10 タラジル等のベンゼン環と 1 または 2 個の窒素原子を含有する単環の 5 ～ 7 員の飽和複素環とからなる縮合複素環基、インドリル、イソインドリル、キノリル、イソキノリル等のベンゼン環と 1 または 2 個の窒素原子を含有する単環の 5 ～ 7 員の不飽和複素環とからなる縮合複素環基等が挙げられる。

A r におけるナフチル基の置換位置としては、1 位、2 位のいずれでもよいが、好ましくは 1 位が挙げられる。A r におけるテトラヒドロナフチル基の置換位置としては、
いづれでもよいが、好ましくは 1, 2, 3, 4 -テトラヒドロナフタレンにおける 1 位、
15 2 位が挙げられ、特に好ましくは 1 位が挙げられる。A r におけるインデニル基の置換位置としては、いづれでもよいが、好ましくは 1 位、2 位、3 位が挙げられ、特に好ましくは 1 位が挙げられる。A r におけるインダニル基の置換位置としては、いづれでもよいが、好ましくは 1 位、2 位が挙げられる。A r におけるベンゾ複素環基の置換位置としては、いづれでもよいが、好ましくは複素環上の位置が挙げられる。

20 置換五員炭化水素環、置換五員複素環、置換不飽和複素環基、置換含窒素複素環基、置換飽和含窒素複素環基、置換アリール基、置換フェニル基、置換ナフチル基、置換テトラヒドロナフチル基、置換インデニル基、置換インダニル基および置換ベンゾ複素環基における置換基、並びに R⁷ で示される置換基は 1 または複数であってよく、例えば下記に例示する置換基の中から任意に選択することができる。

25 置換基：

水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオ

キシ基、シクロアルキルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、複素環基、複素環
オキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、アルカノイル基、アルカノイルオキシ
基、アルカノイルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカ
ルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アルキルチオ基、
5 ウレイド基、アルキルスルホニルアミノ基等

なお、これらの置換基は、さらに、ここに記載の他の置換基によって置換されてもよ
い。

好ましい置換基の例としては、水酸基、アミノ基、アルキル基、複素環基、カルバモ
イル基、カルボキシ基、アルキルスルホニル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキ
シアルキル基、トリヒドロキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルボキシアル
10 キル基、アルキルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

更に好ましい置換基の例としては、水酸基、1H-テトラゾール-5-イル基、カル
ボキシ基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ジヒドロキシプロピル基、
メチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

15 置換アリール基、置換フェニル基および置換不飽和複素環における置換基の好ましい
例としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチレンジオキシ、メトキシ、
エトキシ、ベンジルオキシ、フェニル等が挙げられる。

「アルキル基」としては、例えば炭素原子数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル
基が挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、2
20 -メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、3-メチルブチル、ヘキシル、
4-メチルペンチル等が挙げられる。低級アルキル基としては、例えば炭素原子数1～
3の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基が挙げられる。用語「アルキル」、「低級アルキ
ル」が、本明細書中で他の基の一部として表記されている場合（例えばアミノアルキル、
アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ）も上記と同様の例があげ
25 られる。以下に説明する基が他の基の一部である場合についても同様である。

「アルケニル基」としては、例えば炭素原子数2～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルケ
ニル基が挙げられ、具体的にはビニル、アリル、クロチル、メタクリル、ブタジエニル、

2-ペンテニル、3-ヘキセニル等が挙げられる。

「アルキニル基」としては、例えば炭素原子数2～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキニル基が挙げられ、具体的にはエチニル、2-プロピニル等が挙げられる。

- 5 R^2 がアルケニル基又はアルキニルである場合の例としては、例えばビニル、アリル、2-プロピニルなどが挙げられる。

「アリール基」としては、例えば炭素原子数6～10のアリール基が挙げられ、具体的にはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。

- 10 「アルコキシ基」としては、例えば炭素原子数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルコキシ基が挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、2-メチルプロポキシ、1,1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、3-メチルブトキシ、ヘキソキシ、4-メチルペントキシ等が挙げられる。

- 15 「アルカノイル基」としては、例えば炭素原子数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルカノイル基が挙げられ、具体的にはホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル等が挙げられる。低級アルカノイル基としては、例えば炭素原子数1～3の直鎖もしくは分岐鎖のアルカノイル基が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、例えば炭素原子数3～8のシクロアルキル基が挙げられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

- 20 「アルキレン」としては、直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンが挙げられ、例えば炭素原子数1～4のアルキレンの具体例としては、メチレン、エチレン、エチリデン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、2-メチルトリメチレン等が挙げられる。

「アルケニレン」としては、直鎖もしくは分岐鎖のアルケニレンが挙げられ、例えば炭素原子数2～4のアルケニレンの具体例としては、ビニレン、ビニリデン、プロペニレン、ブテニレン等が挙げられる。

- 25 「アルキニレン」としては、直鎖もしくは分岐鎖のアルキニレンが挙げられ、例えば炭素原子数2～4のアルキニレンの具体例としてはエチニレン、プロピニレン、ブチニレン等が挙げられる。

「シクロアルカンジイル」としては、例えば炭素原子数3～7のシクロアルカンジイルが挙げられ、具体的には1,2-シクロプロパンジイル、1,3-シクロブタンジイル、1,3-シクロペンタンジイル、1,3-シクロヘキサンジイル、1,4-シクロヘキサンジイル、1,4-シクロヘプタンジイル等が挙げられる。

- 5 ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

- 置換アルキル、置換アルケニル、置換アルキニル、置換アミノ基、置換アミノアルキル基、置換アルキレン、置換アルケニレン、置換アルキニレン、置換シクロアルカンジイル、置換エチレン、置換トリメチレン、置換ビニレン、置換プロピレン、置換スピロ
10 (インダン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル基、置換1,2-ジヒドロスピロ(3H-インドール-3,4'-ピペリジン)-1'-イル基、置換4-フェニルピペラジン-1-イル基、置換4-フェニルピペリジン-1-イル基、置換3-フェニルプロピル基、置換1-ナフチルメチル基、置換2-ナフチルメチル基、置換2-(2,3-ジヒドロ-2-インドリル)エチル基および置換2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-キノリル)エチル基における置換基としては、前記の置換五員環等における置換基と
15 同じ基が挙げられる。

上記以外の基が「置換基」を有する場合も同様の置換基が挙げられる。

置換アルキレン、置換アルケニレン、置換アルキニレンにおける置換基としては、オキソ基、チオキソ基も挙げられる。

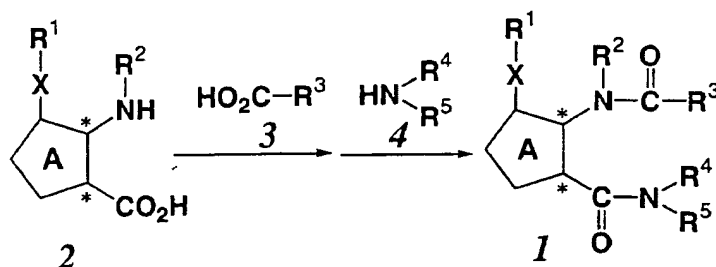
- 20 置換アミノアルキル基には、例えばアミノ酸からカルボキシル基が除かれた残基も含まれる。

- 本発明の五員環化合物において、単一あるいは複数の不斉中心を有する場合、本発明は、分離された純粋な光学異性体、部分的に精製されている光学異性体、ラセミ混合物、もしくはジアステレオマーとしてのそれらの混合物のいずれであってもよく、そのよう
25 な光学異性体の全てを含む。

五員環化合物の薬学上許容される塩としては、例えば無機酸または有機酸との塩が挙げられる。無機酸としては、例えば塩酸、硝酸、硫酸、リン酸等が挙げられ、有機酸と

してはギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。また、本発明の五員環化合物にカルボキシル基等の酸性官能基が存在する場合は、塩基との塩とすることもできる。塩基との塩としては、例えばアルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。なお、本発明には、五員環化合物またはその薬学上許容される塩の水和物等の溶媒和物も含まれる。

本発明の五員環化合物は、例えば以下のようにして製造することができる。



10 [式中、環A、*、X、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は前記と同義である。]

式2の化合物と式3の化合物とをペプチド結合生成法によって反応させ、つづいて式4の化合物をペプチド結合生成法によって反応させることにより、式1の化合物を製造することができる。ペプチド結合生成法としては、例えば、「ペプチド合成」丸善(株)1975、「ペプチド合成の基礎と実験」丸善(株)1985等に記載された通常のペプチド結合生成法等が挙げられる。好ましいペプチド結合生成法としては、カルボン酸成分をカルボン酸塩化物に誘導して行う酸塩化物法が挙げられる。例えば、カルボン酸塩化物とアミンをピリジン等の非プロトン性溶媒中、4-ジメチルアミノピリジン等の非プロトン性有機塩基の存在下反応させることによって実施できる。また、式1においてR²が水素原子である化合物を得た後に、この化合物に、通常の一般的方法に従って基R²(例えば置換されてもよいアルキル基等)を導入することにより、対応する式1の化合物を製造することもできる。

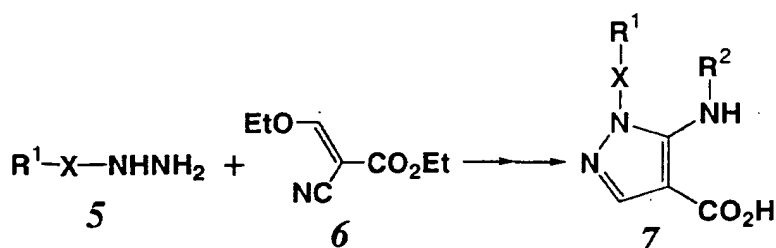
式3の化合物は、市販品として入手可能であるか、または公知の方法(Williams R. M. "Synthesis of Optically Active α -amino Acids" Pergamon Press, Vol.7, 1989等)に従って製造することができる。式4のアミンは、市販品として入手可能であるか、

または、例えば、英国特許 2,297,972、Patchett A. A. ら Proc. Natl. Acad. Sci., 92, 7001(1995)等に記載の方法に従って製造することができる。

式 2 の化合物は、公知の方法を組み合わせることで、容易に製造することができる。公知の方法としては、例えば、“Comprehensive Heterocyclic Chemistry” Pergamon Press, Vol. 4-6, 1984、“The Chemistry of Heterocyclic Compounds” John Wiley & Sons Inc.に記載の方法等が挙げられる。

例えば、ピラゾール環を有する式 2 の化合物は、以下の製法 1 および製法 2 に従って製造することができる。

製法 1 :



[式中、X、R¹およびR²は前記と同義である。]

式 5 の化合物と市販の式 6 の化合物とを反応させ、エステルの加水分解を行い、さらに必要に応じてR²で表される基を導入することで、式 7 の化合物を得ることができる。式 5 の化合物と式 6 の化合物との反応は、例えば Schmidt P. ら Helv. Chim. Acta., 36, 986(1956)記載の方法等で実施できる。エステルの加水分解は、例えば「新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 II」丸善(株)1978、「第4版 実験化学講座 22 有機合成 IV 一酸・アミノ酸・ペプチド」丸善(株)1992 等に記載の方法で実施できる。

なお、原料化合物 5 の X の鎖中にエステル結合が存在する場合は、式 6 の化合物を t-ブチルエステルなどのアルカリ加水分解以外の反応で脱保護できるエステルに変換しておき、式 5 の化合物と反応させた後、選択的に脱保護反応を行うことにより所望の式 7 の化合物を得ることができる。

また、R²で表される基の導入方法としては、例えば、還元のアミノ化反応等が挙げられる。

式5の化合物は、市販品として入手可能であるか、または公知の方法(例えば、Hoffman R. V.ら Tetrahedron Lett., 31, 2953(1990)等)に従って製造することができる。

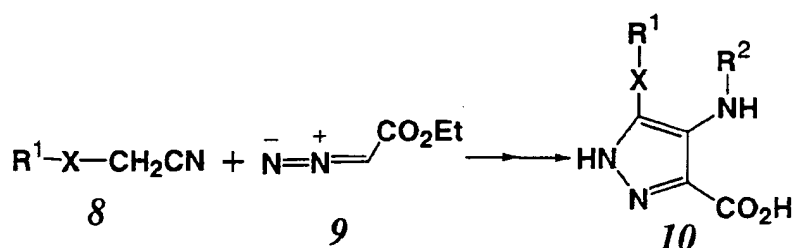
Xの鎖状二価基中に—O—がある式5の化合物は、例えば、通常のエーテル結合生成方法(「新実験化学講座14 有機化合物の合成と反応I」丸善(株)1978、「第4版
5 実験化学講座20 有機合成II —アルコール・アミン—」丸善(株)1992等)を用いて製造することができる。

Xの鎖状二価基中に—O—C O—がある式5の化合物は、例えば、通常のエステル結合生成方法(「新実験化学講座14 有機化合物の合成と反応II」丸善(株)1978、「第4版 実験化学講座22 有機合成IV —酸・アミノ酸・ペプチド—」丸善(株)
10 1992等)を用いて製造することができる。

Xの鎖状二価基中に—S O₂—NH—がある式5の化合物は、例えば、通常のスルホンアミド結合生成方法を用いて製造することができる。例えば、スルホニルクロリド等とアミンをアセトニトリル等の不活性溶媒中で、トリエチルアミン等の非プロトン性有機塩基の存在下反応させることができる。

15 なお、ピラゾール環を作成した後、通常行われる一般的方法に従って、Xの鎖状二価基部分を作成することもできる。

製法2:



[式中、X、R¹およびR²は前記と同義である。]

20 式10のピラゾール環を有するアミノ酸は、例えば、Tarzia G.ら Farmaco. Ed. Sci., 39, 618(1984)記載の方法と同様にして、式8の化合物と市販品の式9の化合物とを反応させることによって製造することができる。式8の化合物は、市販品として入手可能であるか、または公知の方法(例えば、「新実験化学講座14 有機化合物の合成と反応III」丸善(株)1978;「第4版 実験化学講座20 有機合成II —アルコール・

アミン-」丸善(株)1992)等で製造することができる。

他の環を有する式2の化合物も、例えば、下記の文献に記載の方法に従って、同様に製造することができる。

- シクロペンテン誘導体 : J. Org. Chem., 43, 1460(1978)
- 5 チオフェン誘導体 : J. Heterocycl. Chem., 19, 443(1982)
- フラン誘導体 : J. Org. Chem., 46, 3853(1981)
- ピロール誘導体 : Synthesis, 272(1987)
- イミダゾール誘導体 : J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I, 2310(1980)
- イソチアゾール誘導体 : Z. Chem., 15, 18(1975)
- 10 イソキサゾール誘導体 : Synthesis, 664(1975)
- トリアゾール誘導体 : J. Chem. Res., Synop., 308(1980)
- ピロリン誘導体 : Synthesis, 546(1973)

なお、以上の製造方法において、必要に応じて官能基を保護することができる。保護基としては、公知のものが挙げられ、通常行われる一般的方法で保護および脱保護を行うことができる(例えば、Greene T., Wuts P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons Inc., 1991)。

本発明の五員環化合物は、内因的に成長ホルモン放出を亢進させることができるため、成長ホルモンと同様の効果および用途を有している。成長ホルモンの用途としては、例えば以下のもの等が挙げられる。

- 20 高齢者における成長ホルモン放出の亢進／成長ホルモン欠損症の成人の治療／グルココルチコイドの同化的副作用の予防／骨粗鬆症の治療／免疫系の亢進／創傷治癒の促進／骨折修復の促進／成長遅延の治療／急性もしくは慢性腎機能障害もしくは腎不全の治療／成長ホルモン欠乏の子供を始めとする生理的短身長の治療／慢性疾患に関連する短身長の治療／肥満症及び肥満症に関連した成長遅延の治療／Prader-
- 25 Willi症候群及びTurner's症候群に関連した成長遅延の治療／火傷患者の回復の亢進及び入院日数の低減／胃腸手術のような大手術後の回復の亢進及び入院日数の低減／子宮内成長遅延、骨格異形性、コルチソン過多症及びCushings症候

- 群の治療／ストレスがある患者における成長ホルモンの代用／骨軟骨異形性症、N o o
n a n s 症候群、睡眠障害、A l z h e i m e r ' s 疾患及び遅延性創傷治癒の治療／
肺機能不全及び人工呼吸器依存状態の治療／大手術後の蛋白質同化応答の減衰及び吸
収不良症候群の治療／癌もしくはA I D S のような慢性疾患に起因するカヘキシア及
5 び蛋白質損失の低減／T P N (全非経口栄養)を受けている患者の体重増加及び蛋白質
増加の亢進／膵臓島細胞症をはじめとするインシュリン分泌過剰症の治療／排卵誘発
のための補助治療／胃及び十二指腸潰瘍を予防及び治療するための補助治療／甲状腺
の発育の亢進／年齢に関連する甲状腺機能の低下の予防／慢性的に血液透析を行って
いる患者のための補助療法／免疫抑制状態の患者の治療／ワクチン接種後の抗体反応
10 の亢進のための治療／虚弱高齢者における筋力及び可動性の改善／虚弱高齢者におけ
る皮膚の厚さ、代謝的恒常性、及び、腎臓の恒常性の保持／虚弱高齢者における骨芽細
胞、骨の再生、及び、軟骨成長の亢進／末梢神経症及び薬剤誘導性神経症、G u i l l
i a n - B a r r e 症候群、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脳血管の障害、及び、
髄鞘脱落性疾患の治療／愛玩動物の免疫系の亢進／愛玩動物における加齢性疾患の治
療／家畜類における成長促進／ヒツジにおける羊毛成長の亢進
15

本発明の五員環化合物等は、ヒトのみならず、例えば、マウス、ラット、イヌ、ウシ、
ウマ、ヤギ、ヒツジ、ウサギ、ブタ等の各種哺乳動物にも適用できる。

本発明の五員環化合物等は、通常の投与経路、例えば、経口、筋肉内、静脈内、皮下、
腹腔内、鼻腔内または脳内投与により投与することができる。

- 20 投与量及び投与回数は、動物種、投与経路、症状の程度、体重等によって異なり、特
に限定されないが、ヒトにおいては、通常成人1日あたり約 $1\mu\text{g}$ ～ 1g 、好ましくは
約 $1\sim 500\text{mg}$ を1日1回もしくはそれ以上の回数で投与される。

- 投与剤形としては、例えば、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、坐剤、注射
剤、経鼻剤等が挙げられる。製剤化の際は、通常の製剤担体を用い、常法により製造す
25 ることができる。経口用製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結
合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤などを加えた後、常法により錠剤、顆粒剤、散剤、カプ
セル剤などとすることができる。注射剤を調製する場合は、必要によりpH調整剤、緩

衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により注射剤とすることができる。

実施例

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定される

5 ものではない。

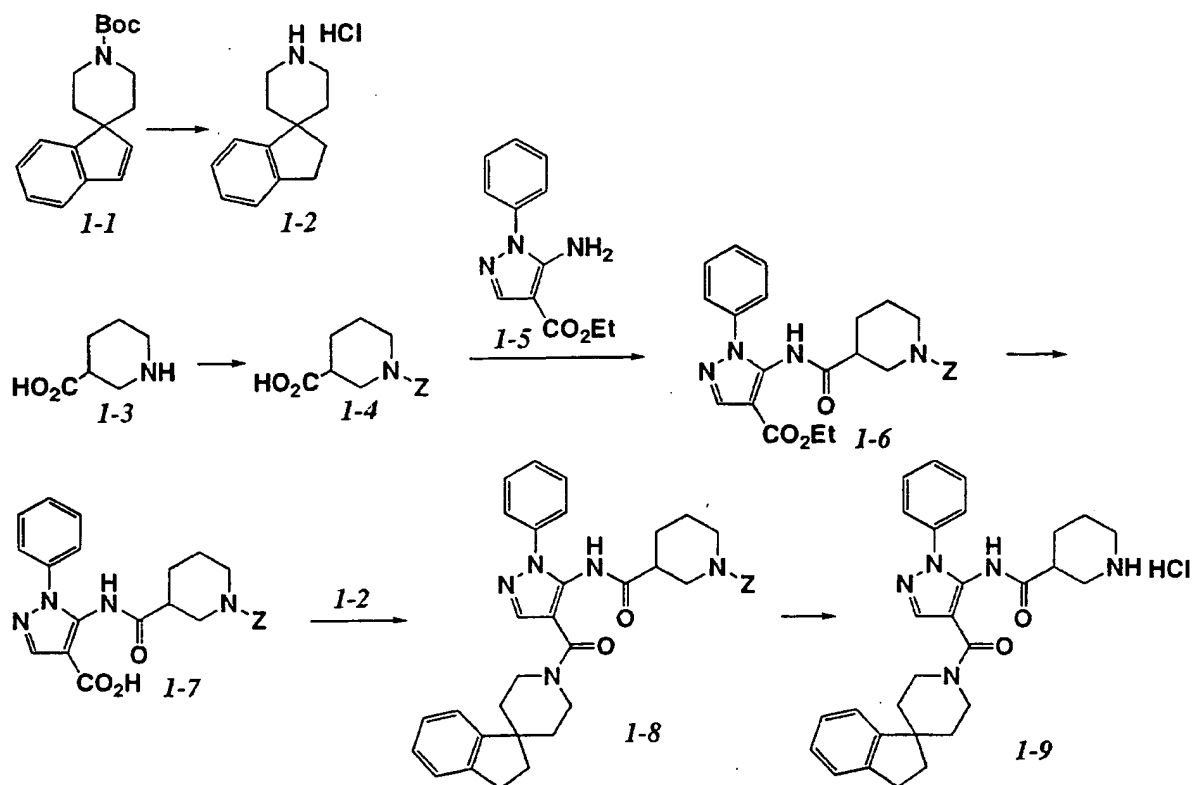
本明細書中では、アミノ酸、保護基、活性基、溶媒等について、IUPAC-IUBに基づく略号、及び当該分野における慣用略号で表示する場合がある。

例えば、Bocとは、t-ブチルオキシカルボニルを意味する。

以下の実施例において使用したHPLC条件は、下記のとおりである。

- 10 カラム : YMC-ODS A-211 (株式会社ワイエムシイ)
A液 : 水 / 0.1%トリフルオロ酢酸
B液 : アセトニトリル / 0.1%トリフルオロ酢酸
B% : 10%→40min→90%
検出波長 : 220 nm
- 15 流速 : 1.0ml/min

実施例 1



化合物 (1-2)

- 化合物 (1-1 : J. Med. Chem., 35, 2033(1992)) 1.568g をエタノール 100ml に溶解し、10%Pd-C 0.412g を加えて、水素雰囲気下 2 時間攪拌した。触媒を濾別しエタノールで洗浄後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を 4 N 塩化水素/ジオキサン溶液 50ml に溶解し、0℃で 2.5 時間攪拌した。減圧下濃縮後得られた残渣にジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。減圧下乾燥して中間体 (1-2) 1.269g (定量的) を得た。
- ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.58(2H, d, J=13.5Hz), 2.08-1.97(4H, m), 2.86(2H, t, J=7.3Hz), 2.99(2H, td, J=13.0, 2.4Hz), 3.25(2H, m), 7.23-7.10(4H, m), 9.07 (2H, brs)

化合物 (1-4)

- 市販のニベコチン酸 (1-3) 9.78g、炭酸水素ナトリウム 16.54g を水 100ml に溶解し、塩化ベンジルオキシカルボニル 7.03ml を室温で加えて 1 時間攪拌した後、更に塩化ベンジルオキシカルボニル 7.03ml、炭酸水素ナトリウム 8.72g を加えて終夜攪拌

した。反応液をジエチルエーテルで2回洗浄し、6N塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣にヘキサンを加えて析出した結晶を濾取し、ヘキサンで洗浄して中間体(1-4) 19.19g (96%)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 1.41-1.78(3H, m), 2.03-2.16(1H, m), 2.45-2.57(1H, m), 2.87-3.21(2H, m), 3.92-4.01(1H, m), 4.10-4.34(1H, m), 5.11(1H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 5.16(1H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 7.31-7.37(5H, m)

化合物(1-6)

- 10 中間体(1-4) 815.8mg を塩化チオニル 2.0ml に溶解し、ジメチルホルムアミド 1 滴を加えて、氷冷下 1.5 時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。これに、市販の 5-アミノ-1-フェニル-4-ピラゾールカルボン酸エチル(1-5) 683.3mg、4-ジメチルアミノピリジン 361.2mg、ピリジン 10ml を加えて 4.5 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルを加えて、飽和重曹水、1N 塩酸水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムで精製して、中間体(1-6) 793.1mg (56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 1.36(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.41-1.77(3H, m), 1.88-1.99(1H, m), 2.38-2.52(1H, m), 2.84-3.17(2H, m), 3.78-3.98(1H, m), 4.04(1H, dd, $J=13.8, 3.7\text{Hz}$), 4.31(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.08(1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 5.15(1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 7.30-7.43(10H, m), 7.99(1H, s), 8.58(1H, br)

20 化合物(1-7)

中間体(1-6) 793.1mg をメタノール 10ml に溶解し、これに、水酸化リチウム 125.2mg/水 5ml 溶液を加えて 2.5 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルを加えて、1N 塩酸水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムで精製して、中間体(1-7) 135.6mg (18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 1.38-1.96(4H, m), 2.48-3.04(3H, m), 3.80-3.96(1H, m), 4.04-4.21(1H, m), 5.13(2H, s), 7.28-7.55(10H, m), 8.06(1H, s), 8.91(1H, br)

化合物 (1-8)

中間体 (1-7) 54.5mg を塩化チオニル 3.0ml に溶解し、ジメチルホルムアミド 1 滴を加えて室温で 1.5 時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。これに、中間体 (1-2) 40.7mg、4-ジメチルアミノピリジン 52.6mg、ピリジン 5ml を加えて 4 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルを加えて、飽和重曹水、1N 塩酸水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムで精製して、中間体 (1-8) 63.6mg (85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.41-1.75(5H, m), 1.80-2.17(5H, m), 2.27-2.45(1H, m), 2.70-3.45(6H, m), 3.95-4.62(4H, m), 5.02-5.20(2H, m), 7.15-7.25(4H, m), 7.33-7.50(10H, m), 7.65(1H, s), 9.65(1H, br)

化合物 (1-9)

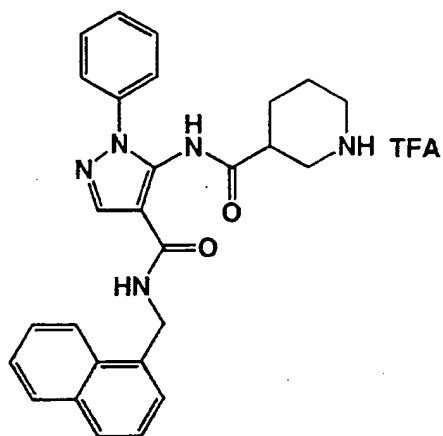
中間体 (1-8) 63.6mg をメタノール 10ml に溶解し、10%Pd-C 58.3mg と 4 N 塩化水素/ジオキサン溶液 1.0ml を加えて、水素雰囲気下 2 時間攪拌した。触媒を濾別しメタノールで洗浄後、濾液を減圧下濃縮、乾燥して、化合物 (1-9) 49.7mg (93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ 1.32-1.55(3H, m), 1.57-1.81(4H, m), 1.84-1.95(1H, m), 1.97-2.09(2H, m), 2.70-2.94(7H, m), 3.04-3.17(2H, m), 3.72-3.96(1H, br), 4.24-4.42(1H, br), 7.06-7.18(4H, m), 7.34-7.51(5H, m), 7.82(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.60-9.18(1H, br), 10.36-10.46(1H, m)

HPLC 保持時間: 27.94 分

FAB-MS: 484(M+H)

実施例 2



実施例 1 に記載の方法と同様にして、中間体 (1-2) の代わりに市販の 1-ナフタレンメチルアミンを用いて反応し、HPLC (3cmφ カラム使用、水-CH₃CN-TFA 系) により精製し、上記化合物 2.1mg を得た。

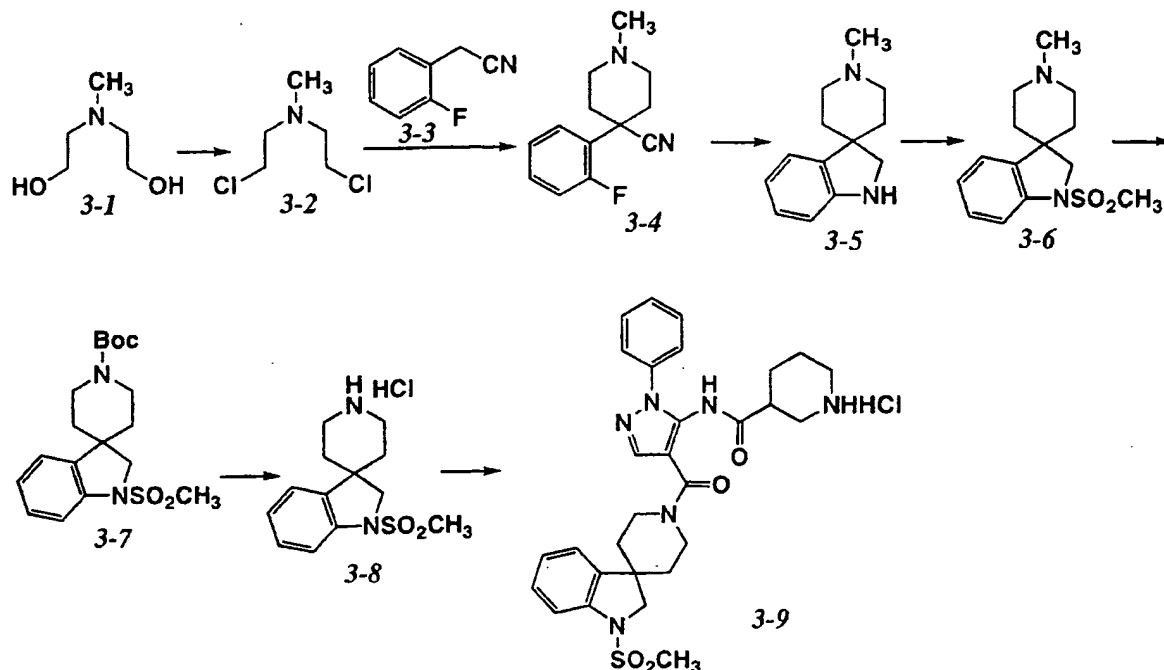
5 ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.32-1.68(3H, m), 1.80-1.92(1H, m), 2.64-2.82(3H, m), 2.99-3.16(2H, m), 4.83(2H, d, J=5.7Hz), 7.35-7.54(10H, m), 7.77-7.83(1H, m), 7.86-7.93(1H, m), 8.06-8.13(1H, m), 8.17(1H, s), 8.60-8.68(1H, m), 10.22(1H, br)

HPLC 保持時間：25.51分

FAB-MS: 454(M+H)

10

实施例 3



化合物 (3-2)

塩化チオニル 3.0g に 2, 2'-メチルイミノジエタノール (3-1) 1.37g を氷冷下
滴下後、クロロホルム 2ml を加え、室温にて 40 分間攪拌した。60℃ に加温後、エタノールを加えさらに 15 分間攪拌した。終夜放置後、ジエチルエーテルを加え、析出した
5 白色沈澱を濾取し、エーテルで洗浄、乾燥して中間体 (3-2) 1.99g (90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz) δ 2.83 (3H, s), 3.6-3.4 (4H, m), 4.02 (4H, t, $J=6.9\text{Hz}$),
11.0 (1H, brs)

化合物 (3-4)

10 ヘキサンで洗浄、乾燥した水素化ナトリウム 1.28g に 2-フルオロフェニルアセト
ニトリル (3-3) 1.58g のジメチルスルホキシド (20ml) 溶液を 20 分間で滴下し、
40 分間攪拌した。そして、中間体 (3-2) 1.99g のジメチルスルホキシド (20ml)
溶液を加え、75℃ で 3 時間攪拌した。終夜放置後、水を加えてジエチルエーテルで 5 回
抽出し、エーテル層を 2N 塩酸 (300ml) で分液した。塩酸層を水酸化カリウムで pH10
15 とした後、再度ジエチルエーテルで抽出した。得られたエーテル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去して中間体 (3-4) 2.02g (89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 270MHz) δ 2.26-2.21 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.57-2.47 (2H, m), 2.99-

2.94(2H, m), 7.21-7.08(2H, m), 7.39-7.30(1H, m), 7.45(1H, td, J=7.6, 2.2Hz)

化合物 (3-5)

LiAlH₄ 1.40g にグライム 43ml を加え、氷冷下無水エタノール 3.5ml を滴下した。30 分間加熱還流後、中間体 (3-4) 2.01g のグライム (23ml) 溶液を 30 分間で
5 滴下し、さらに 40 時間加熱還流を続けた。放冷後、水 1.5ml、15%水酸化ナトリウム水溶液 1.5ml、水 5ml を順次加えて反応を停止後、析出した不溶物を濾過し、濾上物をクロロホルムで 2 回洗浄した。濾洗液を飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、減圧下濃縮して中間体 (3-5) 1.79g (96%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.77-1.72(2H, m), 2.12-1.90(4H, m), 2.33(3H, s), 2.86-
10 2.80(2H, m), 3.43(2H, s), 3.68(1H, brs), 6.64(1H, d, J=7.6Hz), 6.74(1H, td, J=7.3, 1.0Hz), 7.09-7.00(2H, m)

GC-MS: 202(M⁺), 203(M+H)

化合物 (3-6)

中間体 (3-5) 1.79g をクロロホルムに溶解し、トリエチルアミン 1.07g と塩化メ
15 タンスルホニル 1.22g を 0℃で加え 1 時間攪拌した。さらに、トリエチルアミン 0.45g と塩化メタンスルホニル 0.51g を追加し、室温で 1 時間攪拌を継続した。溶媒を留去後、酢酸エチルと飽和重曹水を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮して得られた残渣を 1N 塩酸に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。塩酸層に重曹を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽
20 出し、さらに飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して中間体 (3-6) 1.38g (56%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.79-1.68(2H, m), 2.13-1.96(4H, m), 2.34(3H, s), 2.90
(3H, s), 2.90-2.86(2H, m), 3.80(2H, s), 7.06(1H, td, J=7.3, 1.0Hz), 7.25-7.17
(2H, m), 7.40-7.37(1H, m)

化合物 (3-7)

中間体 (3-6) 1.21g を 1,2-ジクロロエタン 80ml に溶解し、氷冷下クロロギ酸 1
-クロロエチル 0.56ml を滴下し、4 時間加熱還流した。放冷後、減圧下濃縮し、残渣

にメタノール 100ml を加えて、さらに 1 時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去して、脱メチル体を得た。

得られた脱メチル体をジオキサン-水 (2 : 1) 30ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 5.6ml とジ-tert-ブチルジカルボナート 1.036g を氷冷下加えて終夜攪拌した。

- 5 反応液にクエン酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム (25g、ヘキサン : 酢酸エチル=2:1) で精製して中間体 (3-7) 0.79g (50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.49(9H, s), 1.71-1.61(2H, m), 1.89-1.81(2H, m), 2.92(3H, s), 2.96-2.83(2H, m), 3.85(2H, s), 4.15-4.09(2H, m), 7.07(1H, dt, $J=7.4$, 1.1Hz),
10 7.16(1H, dd, $J=7.5$, 1.3Hz), 7.24(1H, dt, $J=7.9$, 1.5Hz), 7.40(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

化合物 (3-8)

中間体 (3-7) 0.692g に 4 N 塩化水素/ジオキサン 30ml を加えて、氷冷下 1.5 時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣にヘキサン/ジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、ヘキサン/ジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して

- 15 中間体 (3-8) 0.404g (71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ 1.80(2H, dbr, $J=13.9\text{Hz}$), 2.11(2H, dt, $J=13.7$, 4.0Hz), 2.96-3.14(2H, m), 3.05(3H, s), 3.28(2H, dbr, $J=12.7\text{Hz}$), 3.93(2H, s), 7.06-7.29(4H, m), 9.04(2H, br)

化合物 (3-9)

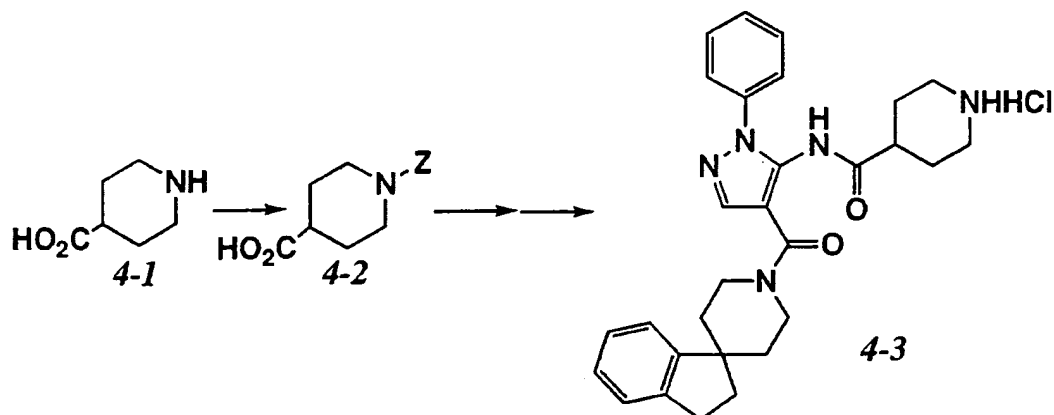
- 20 実施例 1 に記載の方法と同様にして、中間体 (1-7) を用い、中間体 (1-2) の代わりに中間体 (3-8) を用いて、化合物 (3-9) 77.2mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ 1.34-1.92(8H, m), 2.64-2.88(4H, m), 2.99(3H, s), 3.01-3.40(3H, m), 3.80-3.94(3H, m), 4.22-4.48(1H, m), 6.98-7.07(1H, m), 7.15-7.30(3H, m), 7.37-7.52(5H, m), 7.83(1H, s), 8.05-8.40(1H, br), 10.30-10.43(1H, m)

- 25 HPLC 保持時間 : 25.14 分

FAB-MS: 563(M+H)

実施例 4



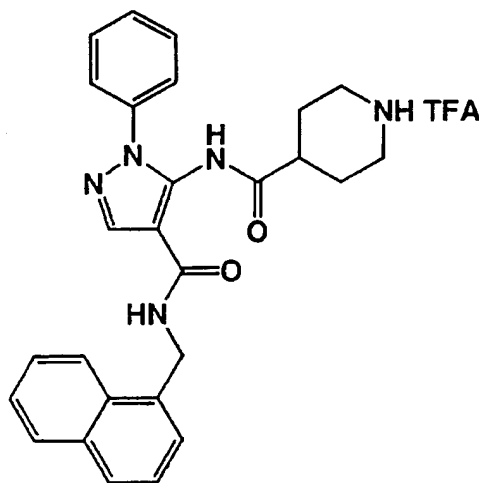
実施例 1 に記載の方法と同様にして、ニベコチン酸 (1-3) の代わりに市販のイソニベコチン酸 (4-1) を用いて、化合物 (4-3) 15.0mg を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.38-1.96 (7H, m), 2.01-2.16 (2H, m), 2.60-2.75 (1H, m), 2.82-2.98 (5H, m), 3.16-3.40 (4H, m), 3.78-4.02 (1H, m), 4.26-4.42 (1H, m), 7.08-7.24 (4H, m), 7.38-7.57 (5H, m), 7.86 (1H, s), 8.50-8.76 (1H, br), 8.90-9.14 (1H, br), 10.28 (1H, s)

HPLC 保持時間: 27.51分

- 10 FAB-MS: 484(M+H)

実施例 5



実施例 1 に記載の方法と同様にして、中間体 (1-4) の代わりに実施例 4 に記載の

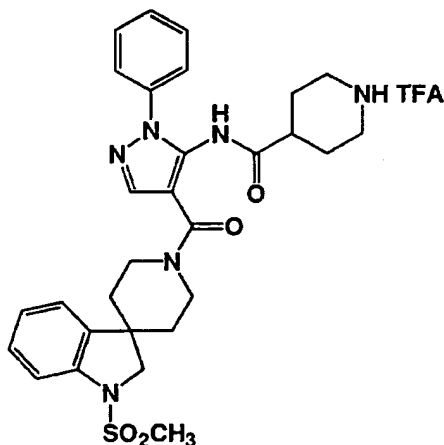
中間体(4-2)を用い、中間体(1-2)の代わりに1-ナフタレンメチルアミンを用いて、上記化合物 12.0mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.52-1.70(2H, m), 1.76-1.88(2H, m), 2.50-2.64(1H, m),
2.80-2.96(2H, m), 3.14-3.27(2H, m), 4.89(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.38-7.59(9H, m),
5 7.81-7.89(1H, m), 7.92-7.99(1H, m), 8.12-8.19(1H, m), 8.21(1H, s), 8.20-
8.38(1H, m), 8.60-8.76(2H, m), 10.13(1H, s)

HPLC 保持時間: 24.67分

FAB-MS: 454(M+H)

10 実施例 6



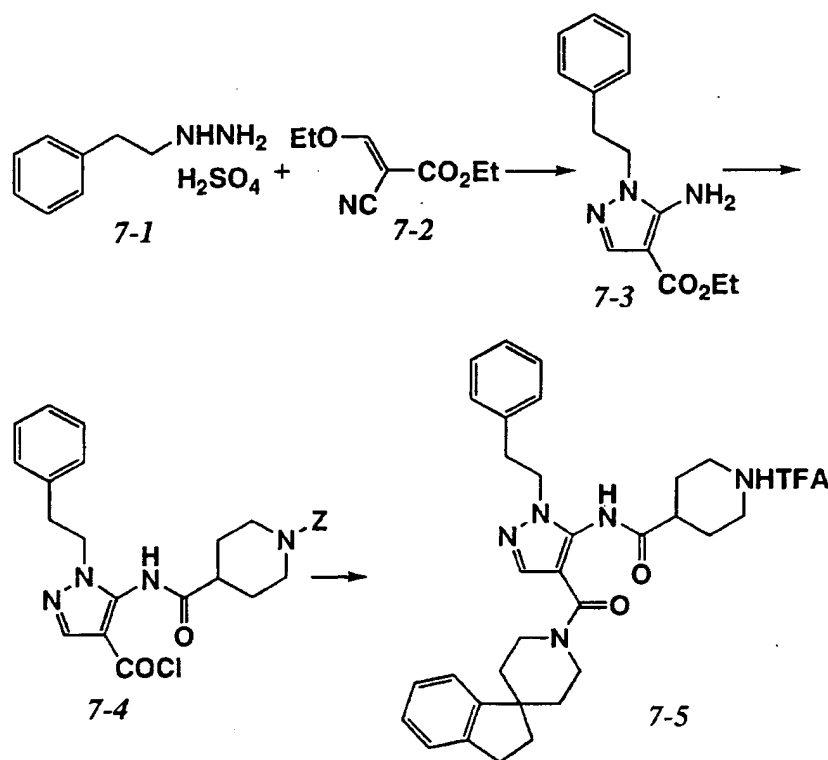
実施例 1 に記載の方法と同様にして、中間体(1-4)の代わりに実施例 4 に記載の
中間体(4-2)を用い、中間体(1-2)の代わりに実施例 3 に記載の中間体(3-
8)を用いて反応し、HPLC(3cm ϕ カラム使用、水- CH_3CN -TFA 系)により精製して、上
15 記化合物 22.3mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.60-1.95(8H, m), 2.56-2.70(1H, m), 2.84-3.00(2H, m),
3.05(3H, s), 3.20-3.45(, 4H, m), 3.84-4.00(3H, m), 4.27-4.50(1H, m), 7.04-
7.11(1H, m), 7.21-7.33(3H, m), 7.40-7.53(5H, m), 7.88(1H, s), 8.18-8.36(1H, br),
8.48-8.63(1H, br), 10.22(1H, s)

20 HPLC 保持時間: 24.84分

FAB-MS: 563(M+H)

実施例 7

化合物 (7-3)

- 5 市販のフェネチルヒドラジン・硫酸塩 (7-1) 5.1593g をエタノール 35ml に懸濁し、トリエチルアミン 6.3ml および市販の 2-(エトキシエチレン)-2-シアノ酢酸エチル (7-2) 3.4096g を加えて、1.5 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルを加えて、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム (100g、ヘキサン：酢酸エチル=3:1) で精製して中間体 (7-3) 4.7605g (91%) を得た。
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.32(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.09(2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.10(2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.24(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.35(2H, brs), 7.05-7.12(2H, m), 7.21-7.32(3H, m), 7.66(1H, s)

化合物 (7-4)

- 15 実施例 4 に記載の中間体 (4-2) 586.2mg を塩化チオニル 2.5ml に溶解し、ジメチルホルムアミド 1 滴を加えて、室温にて 1 時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をク

クロロホルム 3ml に溶解して酸塩化物のクロロホルム溶液を得た。

- 中間体 (7-3) 289.2mg をエタノール 5ml に溶解し、これに、水酸化ナトリウム 262.0mg/水 5ml 溶液を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、1N 塩酸水で中和し、反応液を減圧下濃縮した後、析出した固体を濾取、水洗後、減圧下乾燥することにより、カルボン酸の粗精製品 165.6mg(64%)を得た。

- 粗製カルボン酸 165.6mg、4-ジメチルアミノピリジン 145.2mg およびピリジン 10ml の溶液を 100°C に加熱し、上で得た酸塩化物のクロロホルム溶液を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルを加えて、1N 塩酸水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (70g、CHCl₃:MeOH=250:1) で精製して、中間体 (7-4) 304.8mg (55%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.60-1.78(2H, m), 1.82-2.01(2H, m), 2.68-2.79(1H, m), 2.82-3.00(2H, m), 3.17(2H, t, J=7.0Hz), 4.02-4.28(2H, m), 4.51(2H, t, J=7.0Hz), 5.16(2H, s), 7.00-7.04(2H, m), 7.12-7.22(3H, m), 7.28-7.39(6H, m), 8.04(1H, s)

15 化合物 (7-5)

- 中間体 (7-4) 98.3mg、実施例 1 に記載の中間体 (1-2) 43.4mg および N-ジメチルアミノピリジン 41.2mg をピリジン 3ml に溶解して、1.5 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルを加えて、1N 塩酸水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して縮合物 110.7mg (92%) を得た。

上記縮合物 110.7mg を 25% HBr/酢酸 5ml に溶解し、氷冷下 3.6 時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル/水溶液に溶解し、HPLC により精製して (3cm φ カラム使用、水-CH₃CN-TFA 系) 化合物 (7-5) 78.2mg(67%、2 段階)を得た。

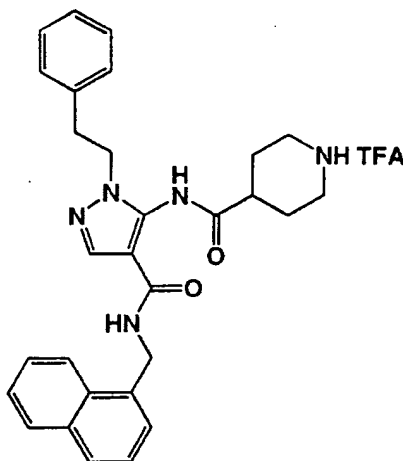
- ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.30-1.50(2H, m), 1.62-1.80(4H, m), 1.82-2.03(4H, m), 2.63-2.71(1H, m), 2.75-3.00(6H, m), 3.20-3.50(4H, m), 3.70-3.95(1H, m), 4.06(2H, t, J=7.6Hz), 4.20-4.47(1H, m), 7.05-7.23(9H, m), 7.53(1H, s), 8.20-

8.45(1H, br), 8.48-8.70(1H, br), 10.03(1H, s)

HPLC 保持時間: 26.64分

FAB-MS: 512(M+H)

5 実施例 8



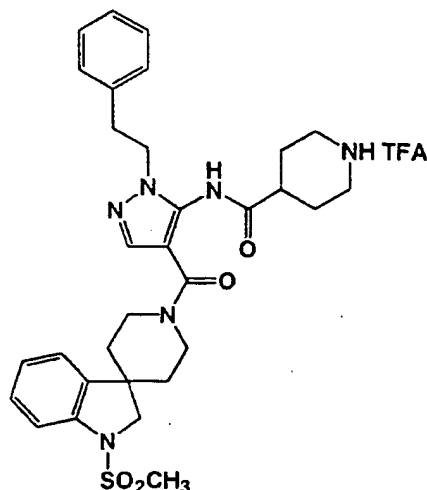
実施例 7 に記載の方法と同様にして、中間体 (1-2) の代わりに 1-ナフタレンメチルアミンを用いて、上記化合物 80.3mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.60-1.78(2H, m), 1.82-1.99(2H, m), 2.63-2.71(1H, m),
 10 2.80-2.92(2H, m), 2.97(2H, t, J=7.7Hz), 3.20-3.45(2H, m), 4.02(2H, t, J=7.7Hz),
 4.79(2H, d, J=5.7Hz), 7.09-7.25(5H, m), 7.38-7.52(4H, m), 7.77-7.80(1H, m),
 7.87-7.91(1H, m), 7.92(1H, s), 8.04-8.08(1H, m), 8.17-8.35(1H, br),
 8.45(1H, t, J=5.5Hz), 8.47-8.69(1H, br), 9.95(1H, s)

HPLC 保持時間: 24.11分

15 FAB-MS: 482(M+H)

実施例 9



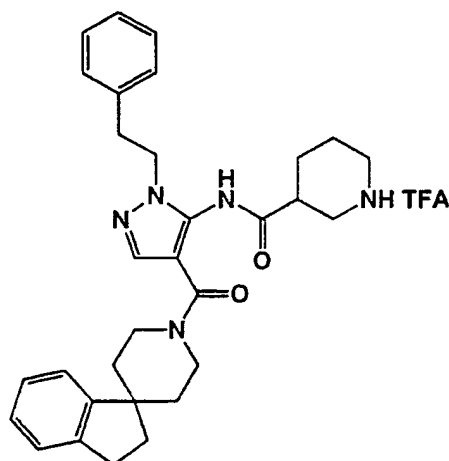
実施例 7 に記載の方法と同様にして、中間体 (1 - 2) の代わりに実施例 3 に記載の
中間体 (3 - 8) を用いて、上記化合物 62.4mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.62-2.02(8H, m), 2.65-2.78(1H, m), 2.88-3.15(7H, m),
5 3.20-3.55(4H, m), 3.80-4.01(3H, m), 4.12-4.37(3H, m), 7.02-7.35(9H, m),
7.61(1H, s), 8.18-8.44(1H, br), 8.47-8.60(1H, br), 10.16(1H, s)

HPLC 保持時間 : 2 3.6 6 分

FAB-MS: 591(M+H)

10 実施例 10



実施例 7 に記載の方法と同様にして、中間体 (4 - 2) の代わりに実施例 1 に記載の
中間体 (1 - 4) を用いて、上記化合物 29.4mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.30-1.50(2H, m), 1.54-1.95(6H, m), 1.98-2.08(3H, m),

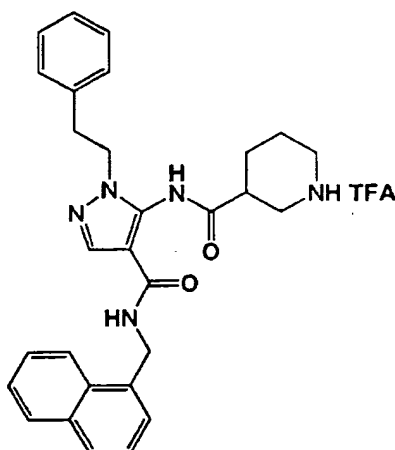
2.70-3.25(10H, m), 3.45-3.75(1H, m), 4.20-4.45(3H, m), 7.10-7.26(9H, m),
7.69(1H, s), 8.15-8.25(2H, br), 10.26(1H, s)

HPLC 保持時間：27.61分

FAB-MS: 512(M+H)

5

実施例 11



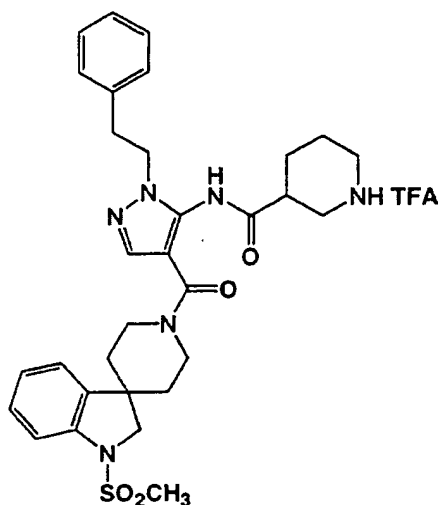
実施例 7 に記載の方法と同様にして、中間体 (4-2) の代わりに実施例 1 に記載の
中間体 (1-4) を用い、中間体 (1-2) の代わりに 1-ナフタレンメチルアミンを
10 用いて、上記化合物 26.3mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.50-1.70(2H, m), 1.75-1.82(1H, m), 1.88-2.02(1H, m),
2.70-3.22(5H, m), 3.25-3.75(2H, m), 4.26(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.83(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$),
7.13-7.29(5H, m), 7.43-7.56(4H, m), 7.85(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.93-7.96(1H, m),
8.05-8.08(2H, m), 8.35-8.55(3H, m), 10.15(1H, brs)

15 HPLC 保持時間：26.14分

FAB-MS: 482(M+H)

実施例 12



実施例 7 に記載の方法と同様にして、中間体 (4-2) の代わりに実施例 1 に記載の中間体 (1-4) を用い、中間体 (1-2) の代わりに実施例 3 に記載の中間体 (3-8) を用いて、上記化合物 33.1mg を得た。

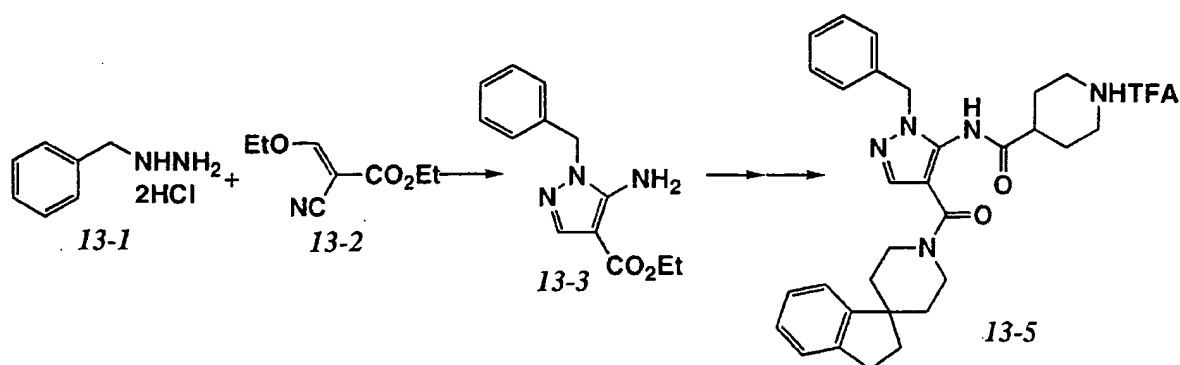
5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.50-2.05(9H, m), 2.74-3.09(9H, m), 3.18-3.80(3H, m), 3.90(2H, brs), 4.20-4.45(3H, m), 7.04-7.32(9H, m), 7.68(1H, s), 8.40-8.58(2H, br), 10.30(1H, s)

HPLC 保持時間 : 24.82 分

FAB-MS: 591(M+H)

10

実施例 13



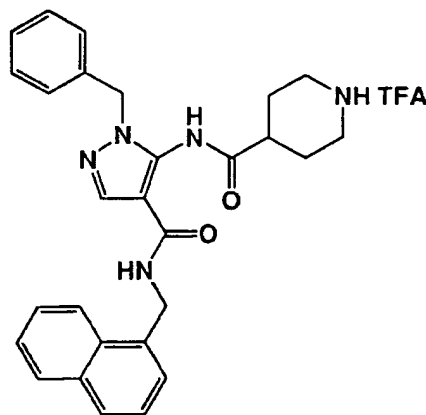
実施例 7 に記載の方法と同様にして、フェネチルヒドラジン・硫酸塩 (7-1) の代わりにベンジルヒドラジン・塩酸塩 (13-1) を用いて、化合物 (13-5) 82.1mg
15 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 1.30-1.50(2H, m), 1.55-1.78(4H, m), 1.80-1.92(2H, m), 1.95-2.07(2H, m), 2.60-2.68(1H, m), 2.75-2.95(5H, m), 3.20-3.35(3H, m), 3.70-3.95(1H, m), 4.18-4.40(1H, m), 5.12(2H, s), 7.04-7.16(6H, m), 7.19-7.30(3H, m), 7.58(1H, s), 8.18-8.38(1H, br), 8.48-8.65(1H, br), 10.12(1H, s)

5 HPLC 保持時間: 25.75分

FAB-MS: 498(M+H)

実施例 14



10 実施例7に記載の方法と同様にして、フェネチルヒドラジン・硫酸塩(7-1)の代わりにベンジルヒドラジン・塩酸塩(13-1)を用い、中間体(1-2)の代わりに1-ナフタレンメチルアミンを用いて、上記化合物 98.1mg を得た。

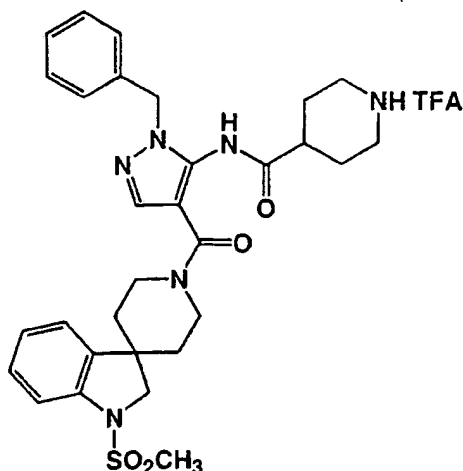
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 1.60-1.75(2H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.55-2.68(1H, m), 2.75-2.95(2H, m), 3.15-3.30(2H, m), 4.79(2H, d, J5.7=Hz), 5.07(2H, s), 7.07-7.10(2H, m), 7.20-7.28(3H, m), 7.39-7.43(2H, m), 7.47-7.50(2H, m), 7.77-7.81(1H, m), 7.87-7.90(1H, m), 7.94(1H, s), 8.04-8.07(1H, m), 8.15-8.35(1H, br), 8.45(1H, t, J=5.7Hz), 8.48-8.65(1H, br), 9.98(1H, s)

15 HPLC 保持時間: 23.11分

FAB-MS: 468(M+H)

20

実施例 15



実施例 7 に記載の方法と同様にして、フェネチルヒドラジン・硫酸塩（7-1）の代わりにベンジルヒドラジン・塩酸塩（13-1）を用い、中間体（1-2）の代わりに実施例 3 に記載の中間体（3-8）を用いて、上記化合物 73.0mg を得た。

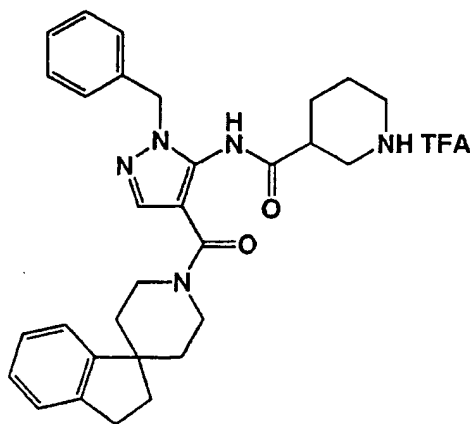
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.50-1.94(8H, m), 2.55-2.70(1H, m), 2.78-2.96(2H, m), 2.98(3H, s), 3.20-3.48(4H, m), 3.75-3.97(3H, m), 4.05-4.30(1H, m), 5.13(2H, s), 6.98-7.32(9H, m), 7.59(1H, s), 8.10-8.30(1H, br), 8.35-8.52(1H, br), 10.18(1H, s)

HPLC 保持時間：23.07 分

FAB-MS: 577(M+H)

10

実施例 16



実施例 7 に記載の方法と同様にして、フェネチルヒドラジン・硫酸塩（7-1）の代わりにベンジルヒドラジン・塩酸塩（13-1）を用い、中間体（4-2）の代わりに

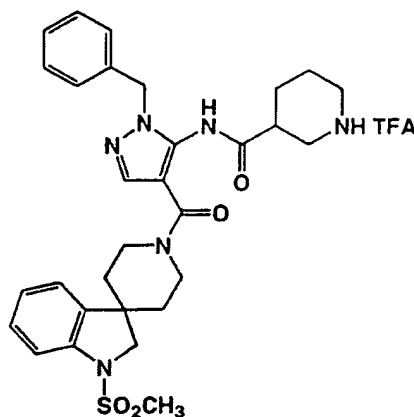
実施例 1 に記載の中間体 (1-4) を用いて、上記化合物 76.7mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.35-1.87(6H, m), 1.90-2.05(3H, m), 2.75-3.55(10H, m), 3.70-3.95(1H, br), 4.20-4.45(1H, br), 5.09(1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 5.15(1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.04-7.30(9H, m), 7.60(1H, s), 8.56(2H, brs), 10.28(1H, s)

5 HPLC 保持時間 : 26.44 分

FAB-MS: 498(M+H)

実施例 17



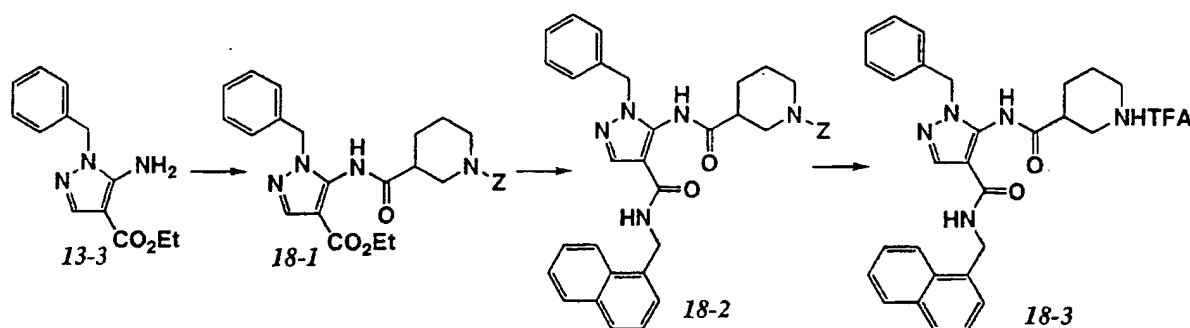
10 実施例 7 に記載の方法と同様にして、フェネチルヒドラジン・硫酸塩 (7-1) の代わりにベンジルヒドラジン・塩酸塩 (13-1) を用い、中間体 (4-2) の代わりに実施例 1 に記載の中間体 (1-4) を用い、中間体 (1-2) の代わりに実施例 3 に記載の中間体 (3-8) を用いて、上記化合物 74.5mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.48-2.00(8H, m), 2.75-3.00(3H, m), 2.99(3H, s), 3.15-3.50(5H, m), 3.75-4.00(3H, m), 5.05-5.20(2H, m), 6.97-7.30(9H, m), 7.61(1H, s), 8.30-8.55(2H, br), 10.26(1H, s)

15 HPLC 保持時間 : 23.65 分

FAB-MS: 577(M+H)

20 実施例 18



化合物 (18-1)

実施例 1 に記載の中間体 (1-4) 664.9mg を塩化チオニル 3.0ml に溶解し、ジメチルホルムアミド 1 滴を加えて、室温にて 2.5 時間攪拌した後、減圧濃縮した。これに、
5 実施例 13 に記載の中間体 (13-3) 491.8mg、4-ジメチルアミノピリジン 316.3mg、ピリジン 10ml を加え、10.5 時間加熱還流した。

更に、中間体 (1-4) 663.7mg を塩化チオニル 3.0ml に溶解し、ジメチルホルムアミド 1 滴を加えて、室温にて 2 時間攪拌した後、減圧濃縮し、残渣をピリジン 5.0ml
10 に溶解した溶液を上記反応溶液に追加し、1.5 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルを加えて、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (60g、ヘキサン：酢酸エチル=3:1) で精製して、中間体 (18-1) 848.3g (86%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.33(3H, t, J=7.2Hz), 1.40-1.58(1H, m), 1.60-1.78(2H, m),
15 1.95-2.04(1H, m), 2.35-2.52(1H, m), 2.80-3.16(2H, m), 3.90-4.20(2H, m), 4.26(2H, q, J=7.2Hz), 5.09(1H, d, J=12.2Hz), 5.16(1H, d, J=12.2Hz), 5.40(2H, s), 7.05-7.14(2H, m), 7.50-7.95(8H, m), 7.84(1H, s), 6.30-8.55(1H, br)

化合物 (18-2)

1-ナフタレンメチルアミン 0.160ml をテトラヒドロフラン 1.0ml に溶解し、氷冷
20 下 1.55M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 1.0ml を加え 15 分攪拌した後、中間体 (18-1) 117.6mg のテトラヒドロフラン 2ml 溶液を加え、氷冷下 1 時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え、有機層を 1N 塩酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム

で精製して、中間体 (18-2) 59.1mg (47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.25-2.00(4H, m), 2.30-2.45(1H, m), 2.70-3.01(2H, m),
3.88-4.23(2H, m), 4.95(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 5.10-5.20(2H, m), 5.34(2H, s),
6.28(1H, brs), 7.00-7.12(2H, m), 7.20-7.66(12H, m), 7.79-7.88(3H, m), 7.98-
5 8.01(1H, m), 9.19(1H, s)

化合物 (18-3)

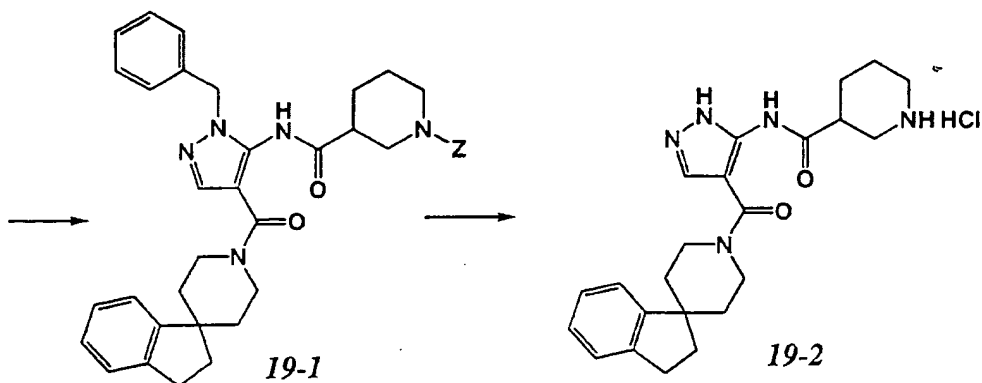
中間体 (18-2) 59.1mg を 25% HBr/酢酸 5ml に溶解し、氷冷下 1 時間攪拌した
後、反応液を減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル/水溶液に溶解し、HPLC (3cm ϕ
カラム使用、水- CH_3CN -TFA 系) により精製して、化合物 (18-3) 33.5mg(59%)を得
10 た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ 1.45-1.60(2H, m), 1.66-1.78(1H, m), 1.90-2.02(1H, m),
2.75-3.00(3H, m), 3.05-3.15(1H, m), 3.35-3.55(1H, m), 4.79(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$),
5.01-5.18(2H, m), 7.08-7.12(2H, m), 7.20-7.29(3H, m), 7.39-7.44(2H, m), 7.46-
7.50(2H, m), 7.77-7.80(1H, m), 7.87-7.91(1H, m), 7.95(1H, s), 8.04-8.08(1H, m),
15 8.40-8.55(3H, m), 10.14(1H, s)

HPLC 保持時間: 23.80分

FAB-MS: 468(M+H)

実施例 19



実施例 7 に記載の方法と同様にして、フェネチルヒドラジン・硫酸塩 (7-1) の代
わりにベンジルヒドラジン・塩酸塩 (13-1) を用い、中間体 (4-2) の代わりに

実施例 1 に記載の中間体 (1-4) を用いて、中間体 (19-1) を得た。

中間体 (19-1) 47.7mg をメタノール 10ml に溶解し、10%Pd-C 62.9mg と 4 N 塩化水素/ジオキサン溶液 1.5ml を加えて、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。触媒を濾別しメタノールで洗浄後、濾液を減圧下濃縮、乾燥して、化合物 (19-2) 32.2mg

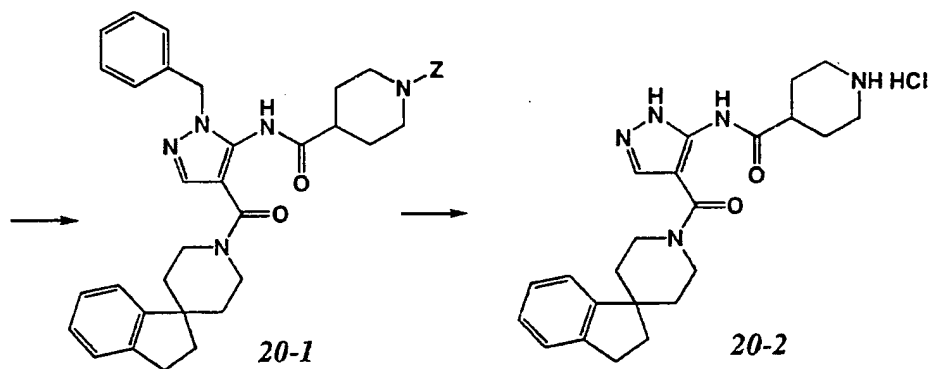
5 (96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.30-2.15(9H, m), 2.71-3.50(11H, m), 4.20-4.50(1H, m), 7.05-7.28(4H, m), 7.80-7.95(1H, br), 8.70-9.15(2H, br), 10.20-10.40(1H, br), 12.75-12.98(1H, br)

HPLC 保持時間: 21.56 分

10 FAB-MS: 408(M+H)

実施例 20



実施例 7 に記載の方法と同様にして、フェネチルヒドラジン・硫酸塩 (7-1) の代
15 わりにベンジルヒドラジン・塩酸塩 (13-1) を用いて、中間体 (20-1) を得た。

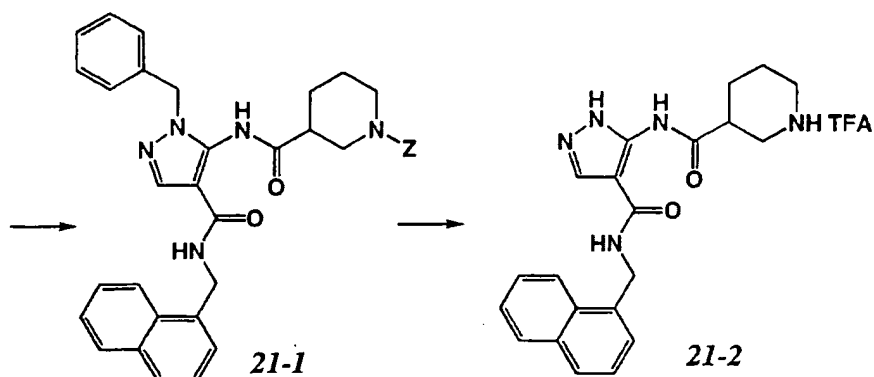
実施例 19 に記載の方法と同様にして、中間体 (19-1) の代わりに中間体 (20-1) を用いて、化合物 (20-2) 39.3mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.35-1.55(2H, m), 1.75-2.10(8H, m), 2.62-2.76(1H, m), 2.80-3.00(5H, m), 3.20-3.60(5H, m), 7.05-7.30(4H, m), 7.75-7.92(2H, m), 8.52-
20 8.60(1H, m), 10.02-10.35(1H, br)

HPLC 保持時間: 21.09 分

FAB-MS: 408(M+H)

実施例 2 1



実施例 7 に記載の方法と同様にして、フェネチルヒドラジン・硫酸塩 (7-1) の代
 5 わりにベンジルヒドラジン・塩酸塩 (13-1) を用い、中間体 (4-2) の代わりに
 実施例 1 に記載の中間体 (1-4) を用い、中間体 (1-2) の代わりに 1-ナフタレ
 ンメチルアミンを用いて、中間体 (21-1) を得た。

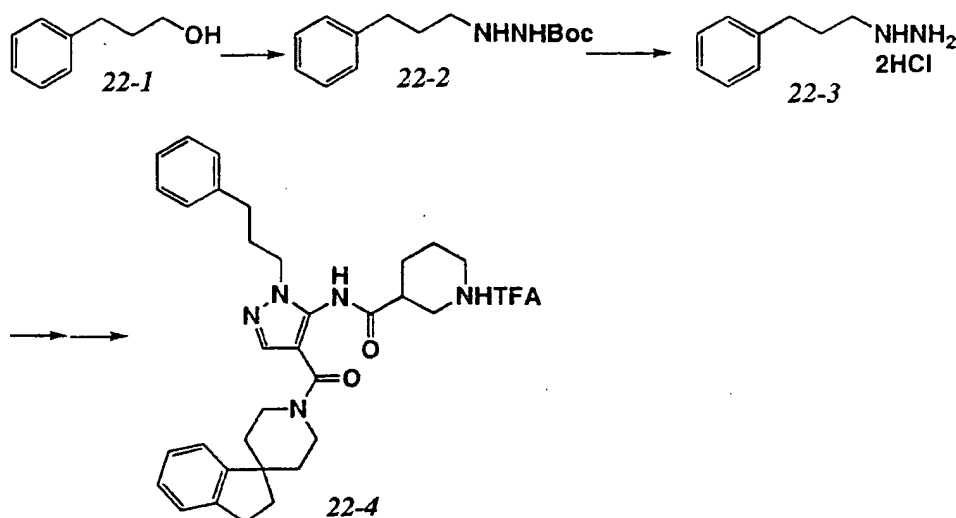
中間体 (21-1) 42.9mg をメタノール 10ml に溶解し、10%Pd-C 59.0mg と 4 N 塩
 化水素/ジオキサン溶液 1.5ml を加えて、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。触
 10 媒を濾別しメタノールで洗浄後、濾液を減圧濃縮した後、残渣をアセトニトリル/水溶
 液に溶解し、HPLC (3cmφ カラム使用、水-CH₃CN-TFA 系) により精製して、化合物 (2
 1-2) 8.0mg (23%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.50-1.90 (3H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.70-3.25 (5H, m),
 4.80-4.94 (2H, m), 7.02-7.20 (2H, m), 7.45-7.60 (4H, m), 7.83-7.87 (1H, m), 7.93-
 15 7.97 (1H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 8.60-8.75 (1H, br)

HPLC 保持時間: 20.66 分

FAB-MS: 378 (M+H)

実施例 2 2



化合物 (22-2)

市販の 3-フェニル-1-プロパノール (22-1) 13.632g、2,6-ルチジン 11.900g を塩化メチレン 200ml に溶解し、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 31.0372g を 20 分間で滴下し、10 分間攪拌した後、Boc-ヒドラジン 28.0136g を加えて、室温にて 2.5 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (600g、ヘキサン：酢酸エチル=3:1) で精製して、中間体 (22-2) 14.932g (60%) を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ 1.48(9H, s), 1.72-1.85(2H, m), 2.66(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.86(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.75(1H, brs), 6.33(1H, brs), 7.14-7.20(3H, m), 7.24-7.30(2H, m)

化合物 (22-3)

- 15 中間体 (22-2) 14.917g を 4 N 塩化水素/ジオキサン溶液 150ml に溶解し、氷冷下 2 時間攪拌した後、ジエチルエーテル 300ml を加え、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルにて洗浄後、減圧下乾燥することにより、中間体 (22-3) 8.3404g (63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz}) \delta$ 1.85(2H, quintet, $J=7.6\text{Hz}$), 2.62(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.87(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.93(5H, br), 7.15-7.31(5H, m)

- 20 化合物 (22-4)

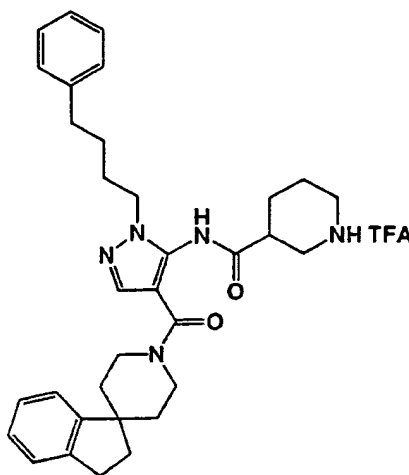
実施例 7 に記載の方法と同様にして、フェネチルヒドラジン・硫酸塩（7-1）の代わりに中間体（22-3）を用い、中間体（4-2）の代わりに実施例 1 に記載の中間体（1-4）を用いて、化合物（22-4）62.3mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.30-1.80(8H, m), 1.90-2.05(5H, m), 2.45-2.55(2H, m),
 5 2.70-3.00(5H, m), 3.20-3.50(3H, m), 3.80-3.96(3H, m), 4.05-4.40(1H, m), 7.07-7.13(7H, m), 7.20-7.25(2H, m), 7.56(1H, s), 8.48(2H, br), 10.14(1H, s)

HPLC 保持時間：28.84 分

FAB-MS: 526(M+H)

10 実施例 23



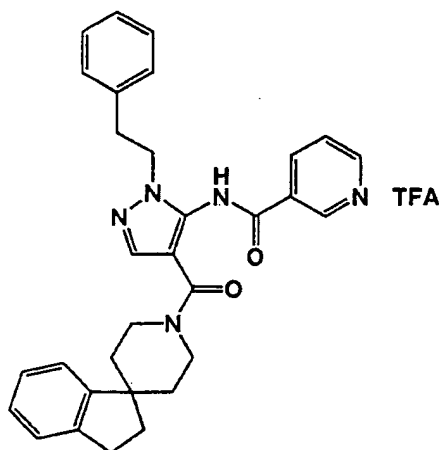
実施例 22 に記載の方法と同様にして、3-フェニル-1-プロパノール（22-1）の代わりに市販の4-フェニル-1-ブタノールを用いて、上記化合物 43.8mg を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.40-1.95(11H, m), 1.98-2.13(3H, m), 2.45-2.55(2H, m), 2.80-3.05(5H, m), 3.20-3.50(4H, m), 3.85-4.00(3H, m), 4.20-4.45(1H, m), 7.10-7.28(9H, m), 7.61(1H, s), 8.56(2H, br), 10.22(1H, s)

HPLC 保持時間：30.06 分

FAB-MS: 540(M+H)

実施例 24



実施例 7 に記載の中間体 (7-3) を加水分解して得られる遊離カルボン酸 49.6mg、
4-ジメチルアミノピリジン 27.1mg およびピリジン 2ml の溶液を加熱還流しているところ
5 ころに、市販のニコチン酸クロリド・塩酸塩 83.6mg を加えた後、45 分間加熱還流し、
更に、実施例 1 に記載の中間体 (1-2) 46.5mg を加え、3.5 時間加熱還流した。反
応液を減圧下濃縮した後、残渣をアセトニトリル/水溶液に溶解し、HPLC (3cmφカラ
ム使用、水-CH₃CN-TFA 系) により精製して、上記化合物 47.3mg (38%) を得た。

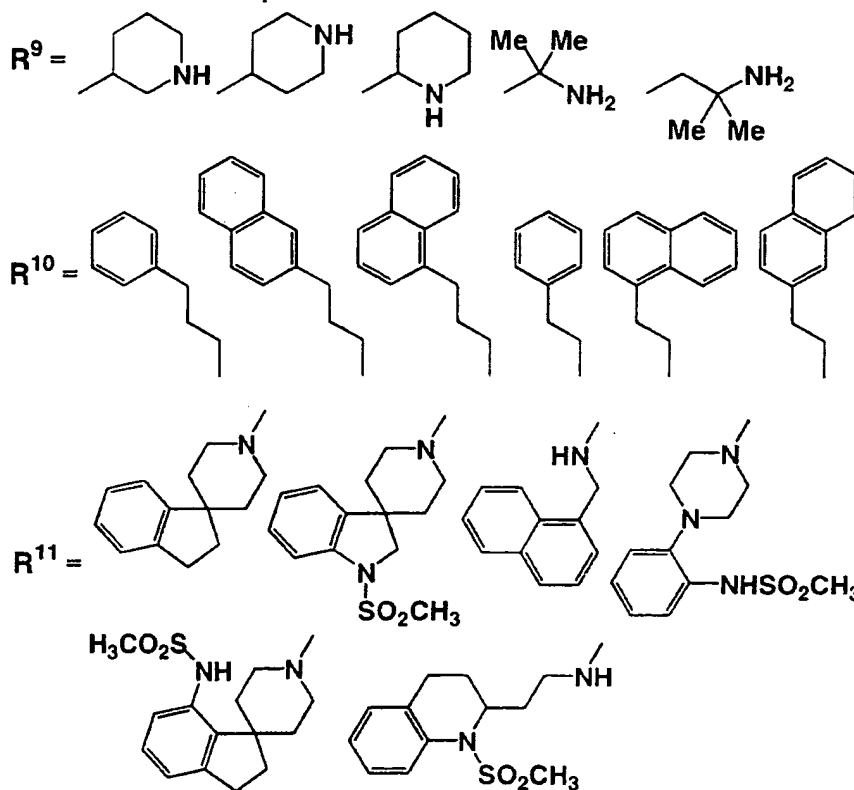
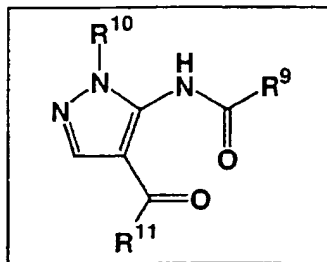
¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.30-1.45 (2H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m),
10 2.83 (2H, t, J=7.3Hz), 3.10 (2H, t, J=7.6Hz), 3.30-3.75 (4H, m), 4.23 (2H, t, J=7.5Hz),
6.83 (1H, d, J=6.8Hz), 7.02-7.25 (9H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.67 (1H, s),
8.36 (1H, d, J=7.7Hz), 8.83 (1H, d, J=4.4Hz), 9.15 (1H, s), 10.73 (1H, s)

HPLC 保持時間: 29.21 分

FAB-MS: 506 (M+H)

15

その他の好ましい五員環化合物としては、例えば、以下の化合物またはその薬学上許
容される塩が挙げられる。



試験例 1

生物学的活性の測定

本発明の五員環化合物の、成長ホルモン（GH）の放出を亢進させる作用の測定は、

- 5 Smith R. G. ら, Science, 260, 1640(1993)記載の方法を参考にして行った。

即ち、7週齢雄性 Wistar/ST ラットから摘出した下垂体を、HBSS(-)で3回洗浄した後、ハサミを用い、1mm 角程度になるように組織を細切した。組織を 15ml 丸底遠沈管に移し替え 10ml HBSS(-)で3回洗浄した。洗浄後、下垂体 1 個あたり 0.1ml の酵素液を加え、37°C water bath で酵素消化を開始した。途中 5 分間毎にピペッティングを行

10 い、分散細胞となるまで約 20 分から 30 分間処理した。室温、1200rpm で 2 から 3 分間遠心し上清を除き培養液 8ml を加え、更に同様操作を 2 回繰り返し分散細胞を洗浄した。

96 穴プレートに 1×10^4 細胞数/100 μ l/well で細胞を蒔き込み 37°C、5%CO₂ で培養を開始した。

培養開始 3 日後、培養上清を捨てアッセイ液を添加し、1.5 時間培養しアッセイ液で 1 回洗浄した後、被験化合物液を添加し 37°C、5%CO₂ インキュベーターで 15 分間反応させた。上清を回収した後、上清中の GH 濃度を RIA 法で測定した。

RIA バッファー(1%BSA、0.1%NaN₃、25mM EDTA / PBS(pH=7.6))で希釈した試料 50 μ l と ¹²⁵I 標識化 GH (約 10,000cpm)50 μ l と 1,000 倍希釈ウサギ由来抗ラット GH 血清 (Biogenesis 社製) 50 μ l を RIA 用 96 穴プレート (Coster 社) にそれぞれ加え、4°C で 3 日間反応させた。ProteinA 含有細胞膜画分を加え、20 分間放置後、遠心し上清を回収した。沈殿物を RIA バッファーで洗浄した後、¹²⁵I 量を測定した。標準 GH で標準曲線を作製し、試料中の GH 濃度を算出した。

EC₅₀ 値 (B) は、試験に用いた化合物濃度 X nM と試験上清中の測定 GH 濃度 Y ng/ml を下記の計算式に代入し、回帰計算から求めた。また、A と C はいずれも回帰計算より得られた値を示し、C は化合物を添加しない時の上清中の GH 濃度を、A は化合物濃度 X を無限大にした場合の培養上清中の GH 濃度と C の差を示している。

$$Y = AX / (B + X) + C$$

但し、培養液の組成は 10%ウマ血清、2.5%ウシ胎児血清、1%非必須アミノ酸、1%抗生物質/DMEM で、アッセイ液の組成は 25mM HEPES/培養液(pH7.3)であった。また被験化合物液は DMSO にて 1000 倍濃度に調製した化合物液 1 μ l をアッセイ液 1ml に加えて調製した。さらに酵素液は、Collagenase 400mg、DNase type I 1mg、BSA 1g を HEPES-Buffer(0.8% NaCl、0.037% KCl、0.9% Glucose、1%ストレプトマイシン・ペニシリン、0.7mM Na₂HPO₄、25mM HEPES(pH7.4))40ml で溶解し、1mg/ml CaCl₂ 226 μ l を加え、最終量 50ml になるように HEPES-Buffer を加え、0.22 μ m のフィルターで濾過滅菌し使用した。

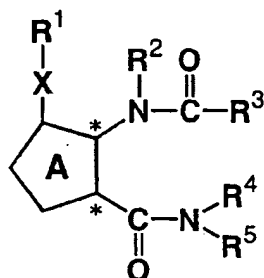
上記の測定方法により、実施例 11 の化合物の生物学的活性を測定したところ、EC₅₀ 値は 509nM であった。

産業上の利用性

本発明によって、成長ホルモン放出亢進剤として有用な新規な五員環化合物を提供することができる。

請求の範囲

1. 式:



[式中、

- 5 環Aは、置換されてもよい五員炭化水素環または置換されてもよい五員複素環を表す。

*の付いた原子はそれぞれ独立して sp^2 炭素原子または窒素原子を表す。

Xは、単結合、または鎖構成原子数が1～5の鎖状二価基を表す。

R^1 は、水素原子、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい不飽和複素環基を表す。

- 10 R^2 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基または置換されてもよいアルキニル基を表す。

R^3 は、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアミノアルキル基、置換されてもよい含窒素複素環基、または置換されてもよい含窒素複素環基で置換されたアルキル基を表す。

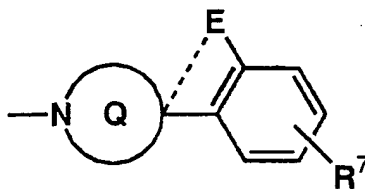
- 15 R^4 および R^5 は、下記の(1)または(2)のとおりである。

(1) R^4 は、式： $Ar-R^6-$ で表される基を表し、 R^5 は、水素原子または低級アルキル基を表す。

Ar は、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいナフチル基、置換されてもよいテトラヒドロナフチル基、置換されてもよいインデニル基、置換されてもよいイン

- 20 ダニル基または置換されてもよいベンゾ複素環基を表す。 R^6 は、置換されてもよい炭素原子数1～4のアルキレン、置換されてもよい炭素原子数2～4のアルケニレン、置換されてもよい炭素原子数2～4のアルキニレンまたは置換されてもよいシクロアルカンジイルを表す。

(2) R^4 および R^5 が一緒になって窒素原子と共に、式：



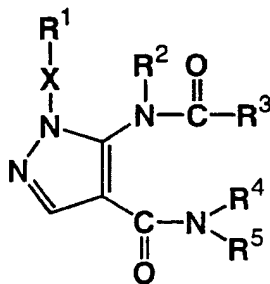
(環Qは飽和含窒素複素環を表す。Eは、ベンゼン環と結合する水素原子を表すか、または置換されてもよいエチレン、置換されてもよいビニレン、 $-CH_2N(R^8)-$ および $-N(R^8)CH_2-$ からなる群から選ばれる二価基を表し、当該二価基は環Q構成炭素原子と結合してスピロ環を形成する。 R^7 は、水素原子または置換基を表す。 R^8 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基または低級アルキルスルホニル基を表す。)

で表される基を表す。]

10 で表される五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

2. 環Aが、シクロペンテン、シクロペンタジエン、ピラゾール、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピロリン、トリアゾールもしくはピラゾリン、または置換されたこれらの環である請求項1記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

15 3. 式：



[式中、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、請求項1における意義と同義である。]
で表される請求項1記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

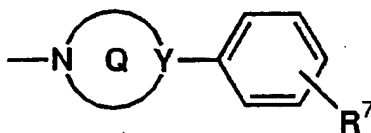
20 4. Xが単結合、置換されてもよい炭素原子数2～4のアルキレン、置換されてもよい炭素原子数2～4のアルケニレン、置換されてもよい炭素原子数2～4のアルキニレン、 $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CO-NH-CH_2$

一、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$ である請求項1～3のいずれか記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

5. Xが置換されてもよいエチレンまたは置換されてもよいトリメチレンである請求項1～3のいずれか記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

5 6. R^4 および R^5 が一緒になって窒素原子と共に表す基が、

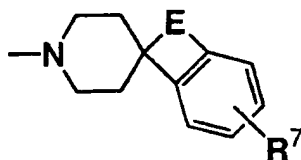
(1) 式：



(環Qおよび R^7 は請求項1における意義と同義である。Yはメチン基又は窒素原子を表す。)

10 で表される基であるか、または

(2) 式：



(Eおよび R^7 は請求項1における意義と同義である。但し、Eは二価基である。) で表される基である請求項1～5のいずれか記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

7. R^4 および R^5 が一緒になって窒素原子と共に表す基が、置換されてもよいスピロ (インダン-1,4'-ピペリジン) -1'-イル基、置換されてもよい1,2-ジヒドロスピロ (3H-インドール-3,4'-ピペリジン) -1'-イル基、置換されてもよい4-フェニルピペラジン-1-イル基、置換されてもよい4-フェニルピペリジン-1-イル基、置換されてもよい3-フェニルプロピル基、置換されてもよい1-ナフチルメチル基、置換されてもよい2-ナフチルメチル基、置換されてもよい2-(2,3-ジヒドロ-2-インドリル)エチル基、または置換されてもよい2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-キノリル)エチル基である請求項1～5のいずれか記載

の五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

8. R^3 が置換されてもよい飽和含窒素複素環基または置換されてもよいアミノアルキル基である請求項1～7のいずれか記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

5 9. R^3 が置換されてもよい3-ピペリジルまたは置換されてもよい4-ピペリジルである請求項1～7のいずれか記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩。

10. 請求項1～9のいずれか記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩を含有する医薬。

10 11. 成長ホルモン放出亢進剤である請求項10記載の医薬。

12. 請求項1～9のいずれか記載の五員環化合物またはその薬学上許容される塩を投与することにより、成長ホルモン欠損によって生じる疾患を治療する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D401/12, 14, 471/10, A61K31/435, 445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D401/12, 14, 471/10, A61K31/435, 445

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VEINBERGS, G. et al., "A new method for the prediction of antibacterial properties of semisynthetic penicilines. 2. Assessment of activity level", Khim. Geterotsikl. Soedin., (1988), (5), p.683-7	1, 4, 10
X	WAMHOFF, H. et al., "Heterocyclic β -enamino esters, 19. Pyrrolo[1,2-a]pyrimidines from heterocyclic β -enamino esters or -nitriles and isocyanates and acetylacetone", Chem. Ber., (1976), 109(9), p.2983-95	1, 2
X	SHEALY, Y.F. et al., "4-Ureido- and 4-amino-1,2,5-thiadiazole-3-carboxylic acid derivatives from [1,2,5]thiazolo[3,4-d]-pyrimidine-5,7(4H,6H)diones.", Chemical Abstracts, (1964), Column 8306, Par. Nos. d to e	1, 4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 August, 1999 (17. 08. 99)Date of mailing of the international search report
31 August, 1999 (31. 08. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03288

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 9-502961, A (Merck & Co., Inc.), 25 March, 1997 (25. 03. 97), Claims & WO, 95/3290, A1 & US, 5430144, A & CA, 2167507, A & AU, 9474024, A & EP, 711287, A1 & ZA, 9405462, A	1-11
A	WO, 97/23508, A1 (Novo Nordisk A/S), 3 July, 1997 (03. 07. 97), Claims & CA, 2239711, A & AU, 9710929, A & EP, 869974, A1 & CN, 1211991, A & JP, 11-209336, A & NO, 9802872, A	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03288

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.
- ☒
- Claims Nos.: 12

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 12 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.

- 2.
- ☐
- Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3.
- ☐
- Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1.
- ☐
- As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

- 2.
- ☐
- As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

- 3.
- ☐
- As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4.
- ☐
- No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C07D401/12, 14, 471/10, A61K31/435, 445

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C07D401/12, 14, 471/10, A61K31/435, 445

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	VEINBERGS, G. et al., "A new method for the prediction of antibacterial properties of semisynthetic penicilines. 2. Assessment of activity level", Khim. Geterotsikl. Soedin., (1988), (5), p. 683-7	1, 4, 10
X	WAMHOFF, H. et al., "Heterocyclic β -enamino esters, 19. pyrrolo[1,2-a]pyrimidines from heterocyclic β -enamino esters or -nitriles and isocyanates and acetylacetone", Chem. Ber., (1976), 109(9), p. 2983-95	1, 2

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.08.99

国際調査報告の発送日

31.08.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	SHEALY, Y.F. et al., "4-Ureido- and 4-amino-1,2,5-thiadiazole-3-carboxylic acid derivatives from [1,2,5]thiazolo[3,4-d]-pyrimidine-5,7(4H,6H)diones.", Chemical Abstracts, (1964), 8306 欄, d-e段	1, 4
A	JP, 9-502961, A (メルク エンド カンパニー イン コーポレーテッド), 25. 3月. 1997 (25. 03. 9 7), 請求の範囲&WO, 95/3290, A1& US, 5430144, A&CA, 2167507, A& AU, 9474024, A&EP, 711287, A1& ZA, 9405462, A	1-11
A	WO, 97/23508, A1 (ノボ ノルディスク アクティー ゼルスカプ), 3. 7月. 1997 (03. 07. 97), 請求の 範囲&CA, 2239711, A&AU, 9710929, A& EP, 869974, A1&CN, 1211991, A& JP, 11-209336, A&NO, 9802872, A	1-11

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲12に記載された発明は、人体を治療による処置する方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。